



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 30 167 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 D 487/04
A 61 K 31/53
// (C07D 487/04,
235:00)C07D 253:00

②1 Aktenzeichen: 101 30 167.7
②2 Anmeldetag: 22. 6. 2001
④3 Offenlegungstag: 2. 1. 2003

DE 101 30 167 A 1

⑦1 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:
Ergüden, Jens-Kerim, Dr., 42489 Wülfrath, DE;
Bauser, Marcus, Dr., 42327 Wuppertal, DE;
Burkhardt, Nils, Dr., 40589 Düsseldorf, DE;
Flubacher, Dietmar, Dr., 40724 Hilden, DE; Friedl,
Arno, Dr., 51427 Bergisch Gladbach, DE; Gerlach,
Irene, Dr., 50935 Köln, DE; Hinz, Volker, Dr., 50670
Köln, DE; Jork, Reinhard, Prof. Dr., 42781 Haan, DE;
Naab, Paul, Dr., 42287 Wuppertal, DE; Niewöhner,
Ulrich, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE; Repp,
Thorsten-Oliver, Dipl.-Ing., 50389 Wesseling, DE;
Schlemmer, Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Stoltefuß, Jürgen, Dipl.-Ing., 42781 Haan, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Imidazotriazine

⑤7 Die Erfindung betrifft neue Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

DE 101 30 167 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft neue Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinsonschen Krankheit.

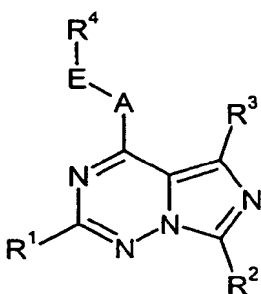
[0002] Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intrazellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11 Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1-7: Beavo et al. Mol. Pharmacol. 1994, 399-405; PDE 8-10: Soderling und Beavo Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174-179; PDE 11: Fawcett et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2000, 97, 3702-3707).

[0003] Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Tujishige J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen- und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hodengewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

[0004] Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazinen ist aus Synthesis 1989, 843-847 bekannt.

[0005] Im US-A-3,941,785 werden 2-Amino-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibitoren mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, chronischem Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

in welcher

R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy sowie gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist, steht,

worin

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, oder

NR⁵R⁶ über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Oxo, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Acyl substituiertes, 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,

R² für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

R³ für Methyl oder Ethyl steht, A für O, S oder NR⁷ steht,

wobei

R⁷ Wasserstoff oder gegebenenfalls durch (C₁-C₃)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl ist,

E für eine Bindung oder für (C₁-C₃)-Alkandiyl steht,

R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, -SO₃H, Aminosulfonyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl und (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, -NR⁸R⁹ und gegebenenfalls mit Methyl substituiertes, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl substituiert sind,

worin

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten,

und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0007] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

[0008] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Hydrate und/oder Solvate vorliegen.

[0009] Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

[0010] Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

[0011] Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abge-

leitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

[0012] Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Wasser.

[0013] Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder seinen Salzen mit Lösungsmittel.

[0014] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

[0015] (C₁-C₆)-Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Ethylcarbonyl.

[0016] (C₁-C₃)-Alkandiy l steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiy lrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Ethan-1,1-diyl, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl. Bevorzugt ist Methylen.

[0017] (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

[0018] (C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

[0019] (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfinylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfinylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n-Propylsulfinyl, Isopropylsulfinyl, tert.-Butylsulfinyl, n-Pentylsulfinyl und n-Hexylsulfinyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfinylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

[0020] (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

[0021] C₁-C₆-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

[0022] (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

[0023] Halogen steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

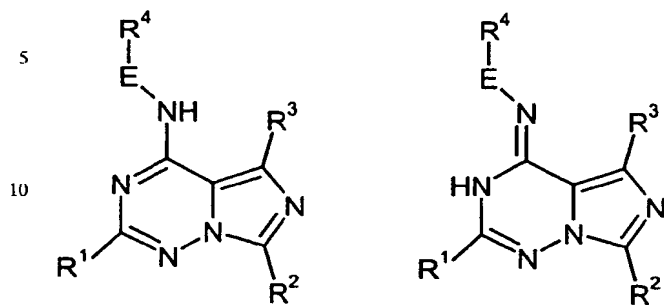
[0024] 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny l, Isochinoliny l.

[0025] Über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung im Allgemeinen für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise seien genannt: Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny l, Piperidiny l, Morpholiny l, Perhydroazepiny l.

[0026] Ein gesättigter oder teilweise ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten, cyclischen oder teilweise cyclischen, nicht-aromatischen, organischen Rest, der 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, der eine bis mehrere Doppel- und/oder Dreifachbindungen enthalten kann und der abhängig vom Sättigungs- und Cyclisierungsgrad, mit Wasserstoffatomen abgesättigt ist. Gesättigte organische Reste sind bevorzugt. Der Kohlenwasserstoffrest kann aus einem geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest bestehen, wobei zwei geminale, vicinale oder nicht benachbarte Wasserstoffatome des Alkyl-Rests wiederum durch einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiy l-Rest ersetzt sein können. Beispielsweise seien genannt: geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl sowie insgesamt 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltendes Mono- oder Di-alkyl-cycloalkyl, Cycloalkyl-alkyl, sowie [(Alkyl)cycloalkyl]alkyl. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Vinyl, n-Propyl, i-Propyl, Allyl, Propargyl, Butyl, Pentyl, But-2-yl, n-Hept-3-yl, Cyclopropyl, 2-Methyl-cycloprop-1-yl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4,4-Dimethyl-cyclohexan-1,1-diyl, 4-tert.-Butyl-cyclohexyl, 2-Cyclohexyl-prop-1-yl.

[0027] Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

[0028] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A = NH gezeigt:



[0029] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder einen Rest der Formel $-SO_2NR^5R^6$ substituiert ist, steht,

wobei NR^5R^6 über ein Stickstoffatom gebundenes, 5- bis 7-gliedriges Heterocycl ist, R^2 (C_1 - C_8)-Alkyl oder (C_3 - C_8)-Cycloalkyl steht, R^3 für Methyl oder Ethyl steht, A für O oder NH steht,

E für eine Bindung steht, R^4 für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist, steht, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0030] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für O oder NH steht, und R^1 , R^2 , R^3 , E und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0031] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

E für eine Bindung steht, und R^1 , R^2 , R^3 , A und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0032] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^2 für (C_1 - C_8)-Alkyl oder (C_3 - C_8)-Cycloalkyl steht, und R^1 , R^3 , A, E und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0033] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^3 für Methyl steht, und R^1 , R^2 , A, E und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0034] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^4 für Phenyl, das ein- bis dreifach durch Methoxy substituiert ist, steht, R^1 , R^2 , R^3 , A und E die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0035] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^4 für 3,4,5-Trimethoxyphenyl steht, und R^1 , R^2 , R^3 , A und E die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0036] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

für 3,4,5-Trimethoxyphenyl steht, A für O oder NR steht, E für eine Bindung steht, und R^1 , R^2 und R^3 die obengenannte Bedeutung haben, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

[0037] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

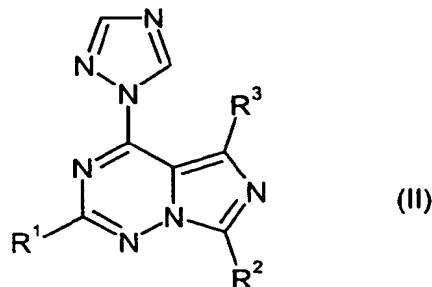
R (C_1 - C_8)-Alkyl oder (C_3 - C_8)-Cycloalkyl steht, R^3 für Methyl oder Ethyl steht,

R^4 für 3,4,5-Trimethoxyphenyl steht,
 A für O oder NH steht,
 E für eine Bindung steht, und
 R^1 die obengenannte Bedeutung hat,
 und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

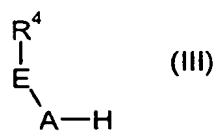
[0038] Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

[0039] Bei Verfahren

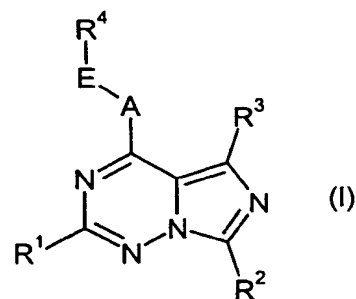
[A] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),



in welcher
 R^4 , A und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

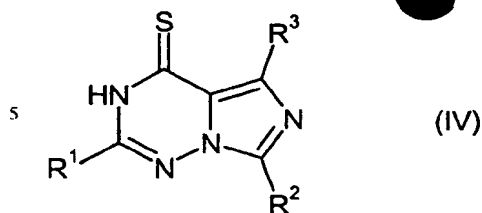


in welcher
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Pyridin. Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid, oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumhydrid, Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsreagenzien, bevorzugt Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin, gegebenenfalls in Gegenwart von Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

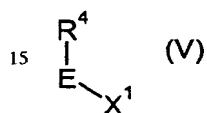
[0040] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0041] Bei Verfahren

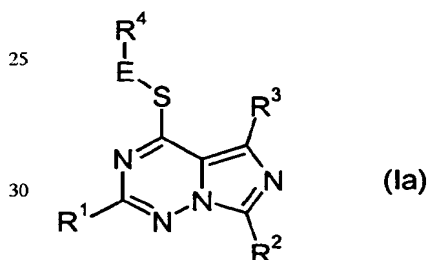
[B] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



10 in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



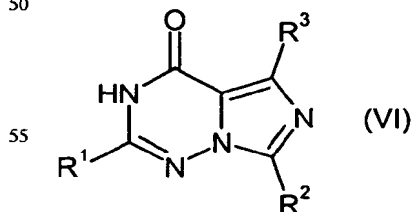
20 in welcher
 R^4 und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und
 X^1 für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Mesylat, Tosylat oder Halogen, besonders bevorzugt Brom oder Jod, steht,
 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



35 in welcher
 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetra-
 chlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-
 tert.-butylester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe
 wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan,
 40 Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin,
 bevorzugt sind Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,
 wie beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kaliumtert.butylat, oder
 Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindun-
 gen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropy-
 45 lethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, bevorzugt in einem Temperatur-
 bereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

[0042] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den
 entsprechenden Edukten synthetisieren.

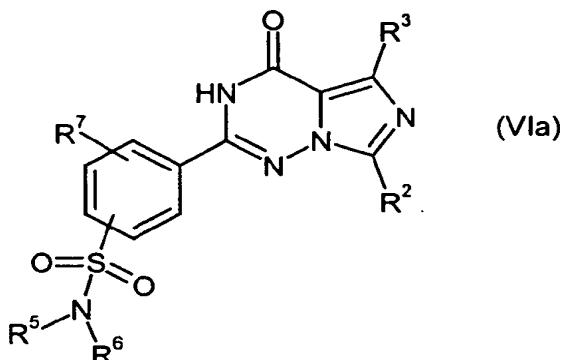
[0043] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),



60 in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfu-
 rylchlorid und/oder Thionylchlorid,
 gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlorme-
 than, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether,
 65 Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwas-
 serstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitrome-
 than, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Diethylphenylamin
 oder Pyridin, bevorzugt sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril, gegebenenfalls in

Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin, Diethylphenylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck, um (vgl. z. B. Knutsen et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, Tetrahedron Lett. 1980, 21, 2935).

[0044] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIa),



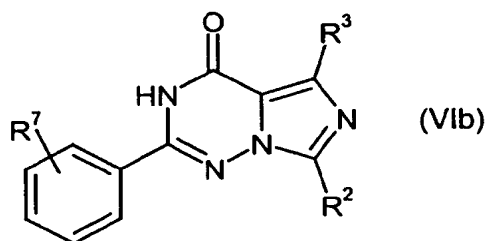
in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

R^5 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen, oder

NR^5R^6 für ein über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Oxo, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_6) -Acyl, substituiertes 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht, und R^7 für Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy steht,

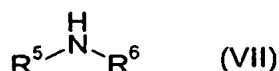
setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIb),



in welcher

R^2 , R^3 und R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in zwei Stufen zunächst mit Chlorsulfonsäure und anschließend mit Verbindungen der Formel (VII),



in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, um.

[0045] Die erste Stufe wird gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dichlorethan, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck durchgeführt.

[0046] Die zweite Stufe wird in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck durchgeführt.

[0047] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

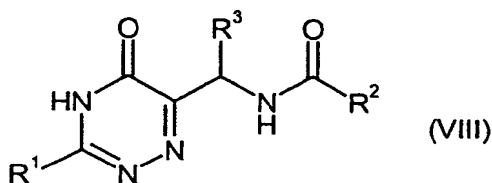
[0048] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Phosphorpentasulfid gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen,

Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Pyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

(vgl. z. B. Knutsen et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1984, 229-238).

[0049] Gegebenenfalls wird diese Reaktion auch mit Lawesson-Reagenz in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid oder Pyridin, bevorzugt sind Toluol oder Xylol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, durchgeführt.

[0050] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VI) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z. B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist 1,2-Dichlorethan, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40°C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um. (vgl. z. B. Charles et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1980, 1139).

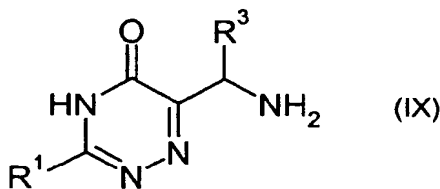
[0051] Verbindungen der Formel (VIb) werden aus Verbindungen der Formel (VIII),

in welcher

R¹ für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluoromethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, steht,

unter den gleichen Bedingungen wie Verbindungen der Formel (VI) hergestellt.

[0052] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX),

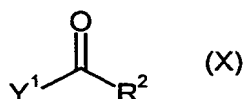


oder deren Salze, z. B. Hydrochlorid-Salze,

in welcher

R¹ und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X),



in welcher

R² die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

Y¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

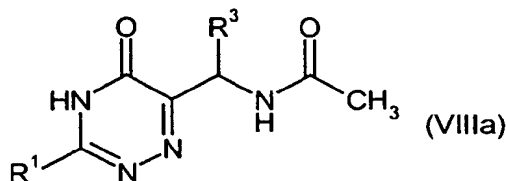
im Falle, dass Y¹ für Halogen steht,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriämid, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck,

im Falle, dass Y¹ für Hydroxy steht, in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, bevorzugt Carbodüimide wie z. B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt Alkalicarbonat z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck, um.

[0053] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0054] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IX) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VIIIa)

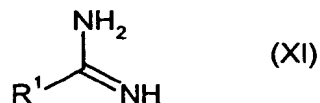


in welcher

R¹ und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit einer geeigneten Säure in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol, in Gegenwart einer Säure, wie Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und Essigsäure oder deren Gemisch gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser, besonders bevorzugt ist Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck, um.

[0055] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VIII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XI),

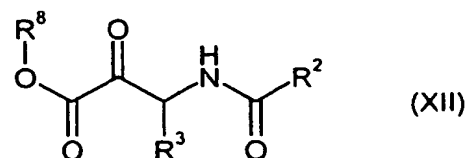


oder deren Salze, z. B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze,

in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

in der ersten Stufe mit Hydrazin in inerten Lösungsmitteln, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, z. B. Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol, in einem Temperaturbereich von -10°C bis 50°C bei Normaldruck (vgl. z. B. K. M. Doyle, F. Kurzer, Synthesis 1974, 583), und anschließend mit Verbindungen der Formel (XII),



in welcher

R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht.

in inerten Lösungsmitteln, z. B. Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

[0056] Verbindungen der Formel (VIIIa) werden unter Verwendung von Verbindungen der Formel (XI) und Verbindungen der Formel (XII),

in welcher

R^2 für Methyl steht,

unter den gleichen Bedingungen wie Verbindungen der Formel (VIII) hergestellt.

[0057] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XI) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII),

R^1-Y^2 (XIII)

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

Y^2 für Cyano oder Methoxycarbonyl steht,

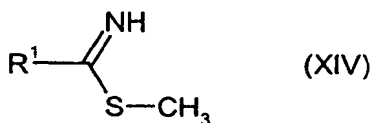
in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt Toluol mit Trimethylaluminium in Hexan und Ammoniumchlorid zunächst bei -20°C und anschließend bei Raumtemperatur bis 80°C bei Normaldruck (vgl. z. B. R. S. Garigipati, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 1969-1972), oder

wenn Y^2 für Cyano steht,

mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis 150°C im Autoklaven, oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasserstoff in Diethylether (vgl. R. T. Boere, et al., J. Organomet. Chem. 1987, 331, 161-167), um.

[0058] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0059] Anstelle von Verbindungen der Formel (XI) können auch Verbindungen der Formel (XIV),

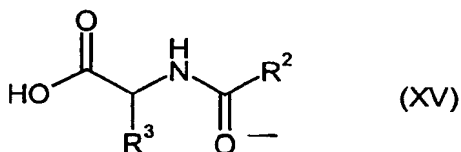


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist, eingesetzt werden, die nach Literatur K. M. Doyle, F. Kurzer, Synthesis 1974, 583 hergestellt werden.

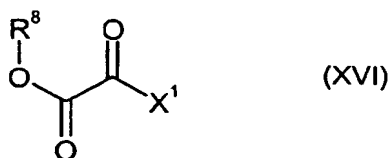
[0060] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0061] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XV),



in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI),



in welcher

R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

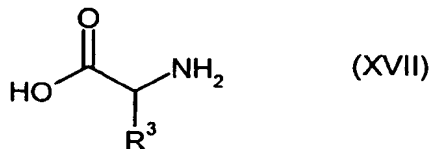
X^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom steht,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Diethylether, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide

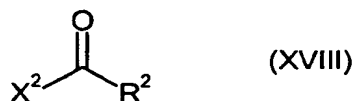
wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Pyridin, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Lithiumdiisopropylamid, Piperidin oder Triethylamin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin bei Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck (vgl. z. B. Charles, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1980, 1139), um.

[0062] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0063] Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XV) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII),



in welcher
R³ die oben angegebene Bedeutung aufweist,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII),



in welcher
R² die oben angegebene Bedeutung aufweist, und
X² für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom steht,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, gegebenenfalls in einer Mischung mit Wasser, oder Alkalicarbonaten wie Calciumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in einer Mischung mit Wasser, gegebenenfalls in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid bei -10°C bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

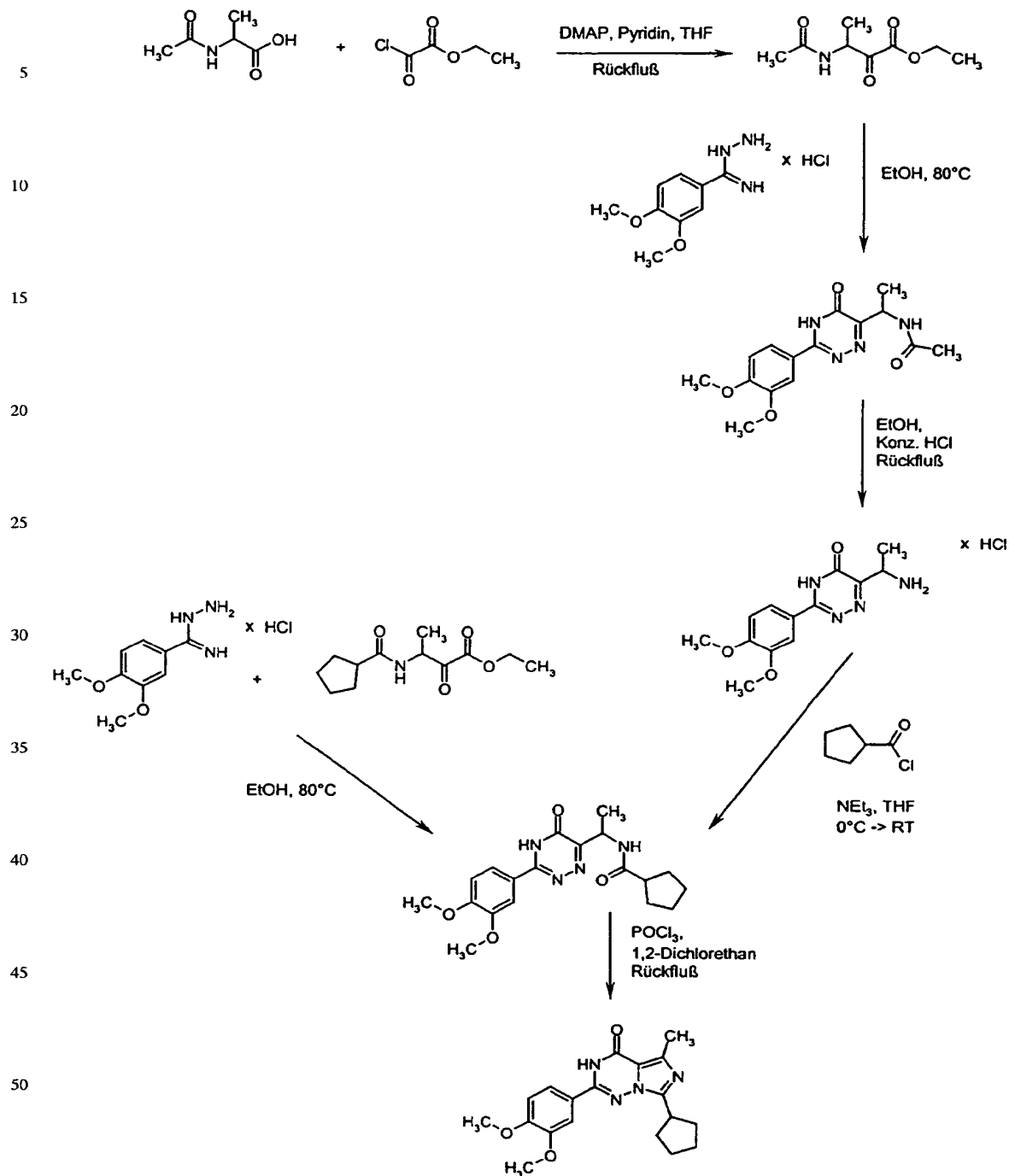
[0064] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII) und (XVIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

[0065] Für die Synthesen von Zwischenstufen von Verbindungen der Formel (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A-1 092 719 beschriebenen Synthesemethoden Verwendung.

[0066] Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen mit geeigneten, gängigen Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder mit gängigen Synthesemethoden abgespalten werden (vgl. T. W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Aufl., Wiley; New York, 1991).

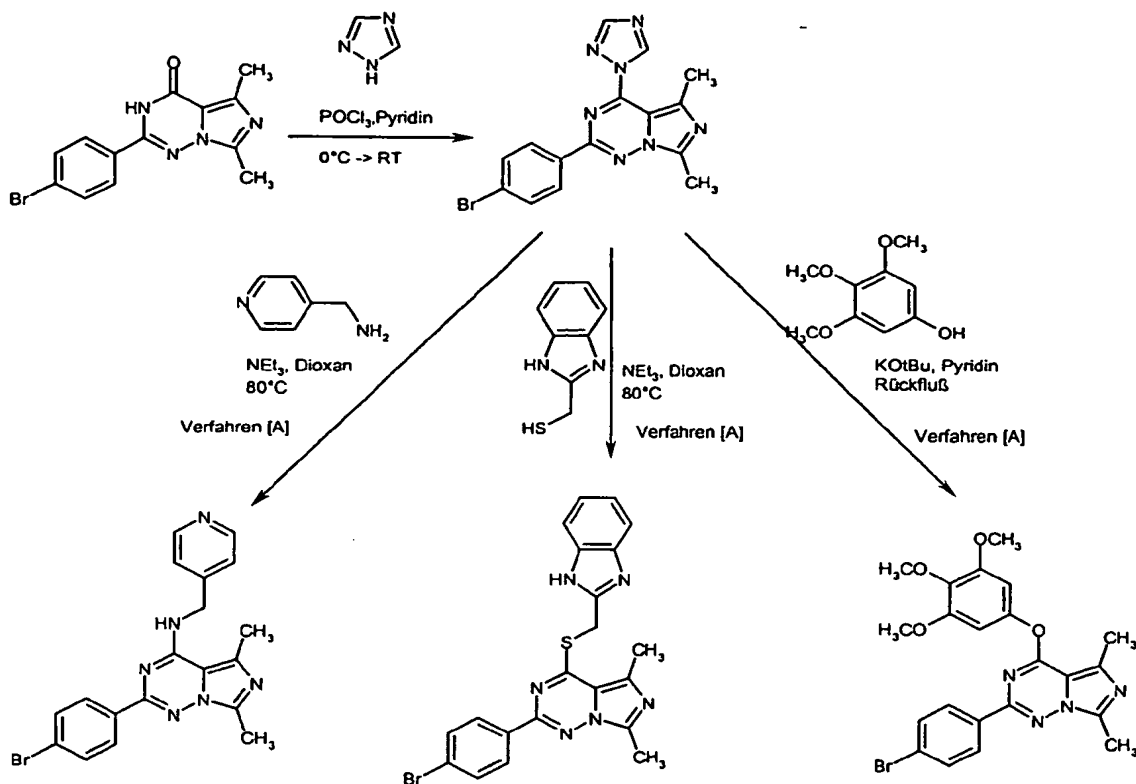
[0067] Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1



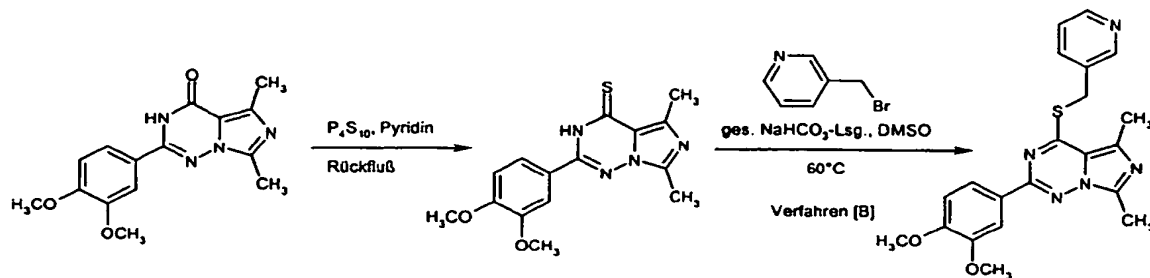
Schema 2

Verfahren [A]



Schema 3

Verfahren [B]



[0068] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Medikamente in der Behandlung von Menschen und Tieren.

[0069] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum.

[0070] Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

[0071] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinsonschen Erkrankung und von Krebs eingesetzt werden.

[0072] Außerdem wird zum ersten Mal gezeigt, dass selektive PDE 10A-Inhibitoren in Tiermodellen für die Parkinsonsche Krankheit wirken.

[0073] Die in vitro-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

In vitro Enzym-Inhibitionstests

Inhibition der PDE 10A

[0074] PDE 10A (WO 01/29 199, Fig. 1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-

BacTM Baculovirus Expressionssystem von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM EDTA, 10% Glycerin plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [Cal-Biochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE 10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

[0075] Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer in vitro Wirkung an PDE 10A in 100% DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1 : 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [5',8-³H] adenosine 3',5'-cyclic phosphate (1 µCi/µL; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1 : 2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 µCi/µL verdünnt. Durch Zugabe von 50 µL (0.025 µCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationszähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC₅₀-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

[0076] Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist durch folgende Beispiele belegt:

Beispiel	IC ₅₀ [nM]
25 16	210
43	2400
48	68
12	460
18	91
30 3	360
24	13
53	45

Inhibition der PDEs 1–5 und 7

[0077] Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM 005020), PDE2A (Rosman et al. Gene 1997 191, 89–95), PDE3B (Miki et al. Genomics 1996 36, 476–485), PDE4B (Bolger et al. Mol. Cell. Biol. 1993 13, 6558–6571), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: AJ004865) und PDE7B (Hetman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2000 97, 472–476) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

[0078] Die in vitro Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, und PDE7B wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll wie folgt angepaßt: Bei PDE1C werden zusätzlich Calmodulin 10⁻⁷ M und CaCl₂ 3 mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 µM stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01% getestet. Für PDE5A wird als Substrat [8-³H] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

[0079] Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

[0080] Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

[0081] Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180–200 g) verwendet. Die Versuchstiere werden unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben – sofern sie sich nicht in einem Experiment befanden – freien Zugang zu Wasser und Futter.

[0082] Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethyldipramine HCl (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA HBr (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01%igen Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wurde mit 1 µl/min langsam injiziert. Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, -2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten in situ belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

[0083] Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige verbracht und erhalten Futter und Wasser ad libitum.

[0084] In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

[0085] Die motorischen Ausfälle nach der Läsion werden mit den folgenden Tests wie in der jeweiligen Literatur beschrieben quantifiziert: 5

a) Staircase Test (Koodinations-Test der Vorderpfoten)

[0086] Barnéoud et al. Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. Neuroscience 1995, 67, 837–848. 10

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test)

[0087] Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. Eur. J. Pharmacol. 2000, 406, 403–410. 15

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten

[0088] Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. Neurosci. Lett. 1998, 246, 1–4. 20

MPTP-Affen-Modell

[0089] Die in vivo- Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in einem Affenmodell für die Parkinsonsche Krankheit, dem sogenannten chronischen MPTP-Modell (Bezard et al. Brain Res. 1997, 766, 107–112.), gezeigt werden. MPTP (= 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) ist ein Neurotoxin, das in Menschen und Tieren die für die Parkinsonsche Krankheit typische Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra verursacht. Darüber hinaus erzeugt MPTP im Menschen und im Affen die für Parkinsonsche Krankheit typischen Motorsymptome. Diese Symptome werden auf einer Parkinsonskala für Affen bewertet. 25

[0090] Für die Experimente werden Rhesusaffen (*Macaca fascicularis*) täglich mit MPTP (0,2 mg/kg i.v.) behandelt, bis sie auf der Parkinsonskala einen Score von 8 erreicht haben. Die ersten Parkinson-Symptome treten nach 5–10 Tagen MPTP-Behandlung auf. Aufgrund der Langzeitwirkung des Neurotoxins entwickeln sich die klinischen Symptome der Tiere weiter bis zum vollen Parkinsonismus (score>15). 30

[0091] Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen. 35

[0092] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiernmitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können. 40

[0093] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut. 45

[0094] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. 50

[0095] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzeldosen über den Tag zu verteilen. 55

Abkürzungen

abs.: absolut

Ac: Acetyl

acac: Acetylacetonyl

AIBN: α,α' -Azobis(isobutyronitril)

Aloc: Allyloxycarbonyl

aq.: wässrig

9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan

Bn: Benzyl

Boc: tert.-Butoxycarbonyl

Bom: Benzyloxymethyl

- BOP: Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat
 Bu: Butyl
 Bz: Benzoyl
 CAN: Cerammoniumnitrat
 5 Cbz: Benzyloxycarbonyl
 CDI: N,N'-Carbonyldiimidazol
 CH: Cyclohexan
 Cp: Cyclopentadienyl
 CSA: 10-Camphersulfonsäure
 10 Dabco: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
 DAST: Diethylaminoschwefeltrifluorid
 DBN: 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
 DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
 DC: Dünnschichtchromatographie
 15 DCC: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
 DCE: 1,2-Dichlorethan
 DCI: direkte chemische Ionisation (bei MS)
 DCM: Dichlormethan
 DDQ: 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
 DEAD: Azodicarbonsäurediethylester
 20 d. e.: Diastereomerenüberschuß
 dest.: destilliert
 DHP: 3,4-Dihydro-2H pyran
 DIAD: Azodicarbonsäurediisopropylester
 DIBALH: Diisobutylaluminiumhydrid
 25 DIC: Diisopropylcarbodiimid
 DIEA: N,N-Diisopropylethylamin
 DMA: N,N-Dimethylacetamid
 DMAP: 4-N,N-Dimethylaminopyridin
 DME: 1,2-Dimethoxyethan
 30 DMF: N,N-Dimethylformamid
 DMPU: N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
 DMSO: Dimethylsulfoxid
 DNPH: 2,4-Dinitrophenylhydrazin
 DPPA: Diphenylphosphorylazid
 35 EDC: N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid \times HCl
 e.e.: Enantiomerenüberschuß
 EE: Ethylacetat (Essigsäureethylester)
 EI: Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
 eq: Äquivalent(e)
 40 ESI: Elektrospray-Ionisation (bei MS)
 Et: Ethyl
 fl.: flüssig
 Fmoc: Fluorenylmethoxycarbonyl
 Fp.: Schmelzpunkt
 45 Fr.: Fraktion
 GC: Gaschromatographie
 ges.: gesättigt
 HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
 HBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
 50 HMDS: 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
 HMPA o. HMPT: Hexamethylphosphorsäuretriamid
 HOBt: 1-Hydroxy-1H-benzotriazol \times H₂O
 HOSu: N-Hydroxysuccinimid
 HPLC: Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
 55 Im: Imidazol-1-yl
 IR: Infrarotspektroskopie
 konz.: konzentriert
 Kp.: Siedepunkt
 krist.: kristallin/kristallisiert
 60 LAH: Lithiumaluminiumhydrid
 LC-MS: Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
 LDA: Lithium-N,N-diisopropylamid
 LiHMDS: Lithium-N,N-bis(trimethylsilyl)amid
 Lit.: Literatur(stelle)
 65 Lsg.: Lösung
 m: meta
 mCPBA: meta-Chlorperbenzoesäure
 Me: Methyl

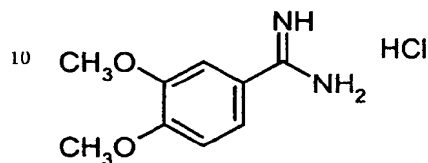
MEK: Methylethylketon	
MEM: Methoxyethoxymearyl	
MG: Molekulargewicht	
MOM: Methoxymethyl	
MPLC: Mitteldruckflüssigchromatographie	5
Ms: Methansulfonyl (Mesyl)	
MS: Massenspektroskopie	
MTBE: Methyl-tert.butylether	
NBS: N-Bromsuccinimid	
NCS: N-Chlorsuccinimid	10
Nd.: Niederschlag	
NIS: N-Iodsuccinimid	
NMM: N-Methylmorpholin	
NMO: N-Methylmorpholin-N-oxid	
NMR: Kernresonanzspektroskopie	15
o: ortho	
p: para	
p.A.: pro analysi	
PCC: Pyridiniumchlorochromat	
PDC: Pyridiniumdichromat	
Pfp: Pentafluorphenyl	20
Ph: Phenyl	
Piv: Pivaloyl	
PMB: p-Methoxybenzyl	
PNB: p-Nitrobenzyl	
PPA: Polyphosphorsäure	25
PPTS: Pyridinium-p-toluolsulfonat	
Pr: Propyl	
PS: Polystyrol(-Harz)	
py: Pyridin	
PyBOP: Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat	30
RF: Rückfluß	
R _f : Retentionsindex (bei DC)	
RP: reverse phase (bei HPLC)	
RT: Raumtemperatur	
R _t : Retentionszeit (bei HPLC)	35
SEM: 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl	
subl: sublimiert	
TBAF: Tetrabutylammoniumfluorid	
TBAI: Tetrabutylammoniumiodid	40
TBDMS: tert.-Butyldimethylsilyl	
TBDPS: tert.-Butyldiphenylsilyl	
TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Tetrafluoroborat	
TEA: Triethylamin	
techn.: technisch	
Teoc: 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl	
TES: Triethylsilyl	45
Tf: Trifluormethansulfonyl	
TFA: Trifluoressigsäure	
TFAA: Trifluoressigsäureanhydrid	
TfOH: Trifluormethansulfonsäure	
THF: Tetrahydrofuran	50
THP: Tetrahydropyranyl	
TIPS: Triisopropylsilyl	
titr.: titriert	
TMEDA: N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin	
TMOF: Trimethylorthoformiat	55
TMS: Trimethylsilyl	
TPP: Triphenylphosphin	
TPPO: Triphenylphosphinoxid	
Trt: Trityl	
Ts: p-Toluolsulfonyl (Tosyl)	60
TsOH: p-Toluolsulfonsäure	
v/v: Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)	
verd.: verdünnt	
vgl.: vergleiche	
Vol.: Volumen	65
w/w: Gewicht-zu-Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)	
wäßr.: wässrig	
Z: Benzyloxycarbonyl	

Zers.: Zersetzung

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

3,4-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



[0096] 21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermometer, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in 200 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und auf 0°C gekühlt. 400 mmol Trimethylaluminium (200 ml 2 M Lösung in Hexan) werden zugetropft, und der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca. 1,5 h). Eine Lösung von 33,6 g (200 mmol) 3,4-Dimethoxybenzonitril in 100 ml trockenem Toluol wird zugetropft und die Reaktionsmischung 18 h bei 80°C gerührt.

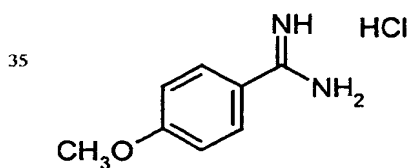
[0097] Nach dem Abkühlen wird die Mischung bei -10°C tropfenweise mit 60 ml Methanol versetzt und im Anschluss 90 min bei RT kräftig gerührt. Der Ansatz wird abgesaugt und der Rückstand mit Methanol (5 × 200 ml) gewaschen. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand mit Methanol/Diethylethergemisch und Diethylether gewaschen und der erhaltene Feststoff (Ausbeute: 28,2 g) getrocknet. Die Waschphasen werden eingengt, in Ethanol aufgenommen und mit Aktivkohle entfärbt. Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit Diethylether versetzt und abgesaugt. Man erhält weitere 11,2 g Produkt.

Gesamtausbeute 92% d. Th.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.47–7.53 (m, 1H).

Beispiel 2A

4-Methoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



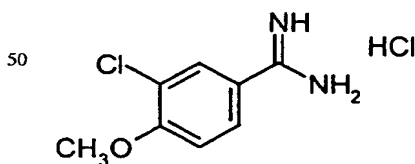
Darstellung analog Beispiel 1A aus 27,0 g (200 mmol) Anisonitril.

Ausbeute: 23,8 g (64% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.86 (s, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 9.09 (s, br. 4H).

Beispiel 3A

3-Chlor-4-methoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid

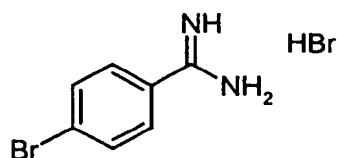


[0098] Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 4,01 g (20 mmol) Methyl-3-chlor-4-methoxybenzoat mit 4,81 g (90 mmol) Ammoniumchlorid und 90 mmol Trimethylaluminium (45 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol. Ausbeute: 4,36 g (91% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.97 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.85–7.91 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.19 (s, br. 3H).

Beispiel 4A

4-Brombenzolcarboximidamid-Hydrobromid



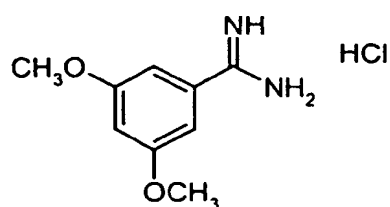
[0099] Im Autoklaven werden 4-Brombenzonitril (36,4 g, 200 mmol), Ammoniumbromid (39,2 g, 400 mmol) und Ammoniak-Gas (34,0 g, 2 mol) unter Eigendruck 9 h auf 140–150°C erhitzt. Der Autoklaveninhalt wird eingeeengt und mit Ethanol ausgerührt. Der Rückstand wird abfiltriert und erneut mit Ethanol ausgerührt. Die Extrakte werden vereinigt und auf ca. 100 ml konzentriert. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 21,4 g (38% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.75 (d, 2H), 7.87 (d, 2H) 9.10 (s, 3H).

Beispiel 5A

3,5-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid



[0100] Die Darstellung erfolgt wie für Beispiel 1A beschrieben durch Umsetzung von 29,4 g (180 mmol) 3,5-Dimethoxybenzonitril mit 19,1 g (360 mmol) Ammoniumchlorid und 360 mmol Trimethylaluminium (179 ml 2 M Lösung in Hexan) in Toluol.

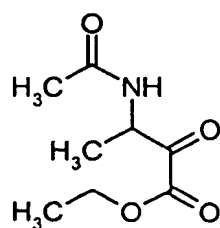
Ausbeute 23,7 g (62% d. Th.)

MS (DCI/NH₃): 181 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.82 (s, 6H) 6.83 (t, 1H) 7.00 (s, 2H) 9.02–9.53 (b, 3H).

Beispiel 6A

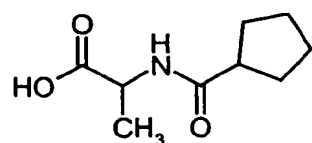
Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat



[0101] N-Acetyl-Alanin (4,92 g, 37,5 mmol), 9,10 ml Pyridin und 150 mg DMAP werden in 200 ml THF gelöst und die Lösung zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8,6 ml (10,5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft, nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 × 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst weiter umgesetzt.

Beispiel 7A

N-(Cyclopentylcarbonyl)alanin



[0102] Alanin (16,8 g, 189 mmol) und 57,8 ml (415 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und 52,7 ml (415 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei Raumtemperatur und 1 h bei

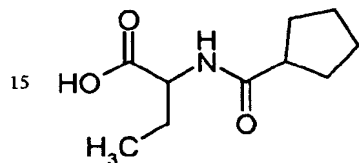
40°C gerührt. Daraufhin wird der Ansatz auf -10°C gekühlt und Cyclopentancarbonsäurechlorid (25,0 g, 189 mmol) tropfenweise zugegeben und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Kühlung mit 100 ml Wasser versetzt, 10 min gerührt und abgesaugt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diethylether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

5 Ausbeute: 25,8 g (74% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 1.37 (d, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 2.66 (quint., 1H), 4.35 (q, 1H).

Beispiel 8A

2-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]butansäure



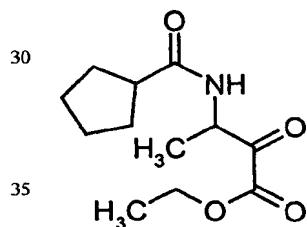
20 **[0103]** Darstellung analog Beispiel 7A aus 50 g (485 mmol) 2-Aminobuttersäure.

Ausbeute: 72 g (75% d. Th.)

MS (ESI): 200 [M+H]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,89 (t, 3H), 1,47–1,72 (m, 10H), 2,64 (quint., 1H), 4,10 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 12,45 (s, 1H).

Beispiel 9A

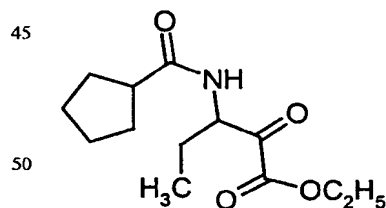
Ethyl 3-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]-2-oxobutanoat



35 **[0104]** Darstellung analog Beispiel 6A aus N-(Cyclopentylcarbonyl)alanin. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 10A

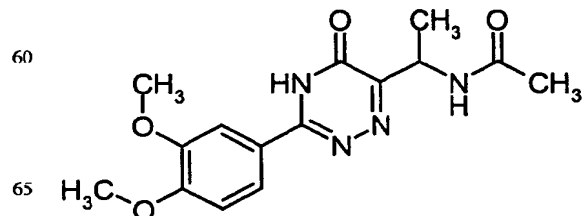
Ethyl 3-[(cyclopentylcarbonyl)amino]-2-oxopentanoat



50 **[0105]** Darstellung analog Beispiel 6A. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 11A

N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



65 **[0106]** Beispiel 1A (5,42 g, 25 mmol) wird in 100 ml Ethanol vorgelegt. 1,34 ml Hydrazinhydrat (1,34 g, 27,5 mmol)

werden zugegeben und der Ansatz 3 h bei 45°C gerührt. Nach dieser Zeit wird Beispiel 11A in 50 ml Ethanol zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h bei 80°C Badtemperatur, anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan/Methanol 40 : 1 bis 20 : 1) gereinigt.

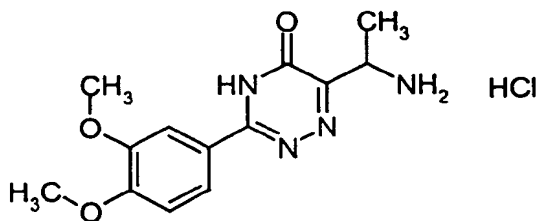
Ausbeute: 2,85 g (35% d. Th.), amorpher Feststoff.

Fp.: 218°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.00 (quint, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.59–7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.93 (s, 1H).

Beispiel 12A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on-Hydrochlorid

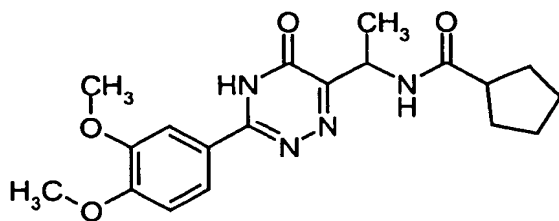


[0107] 8,00 g (25,1 mmol) Beispiel 11A werden in 400 ml Ethanol vorgelegt, unter Rühren portionsweise mit 400 ml konz. Salzsäure versetzt und der Ansatz 20 h am Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die klare, gelbe Lsg. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit ca. 100 ml Toluol versetzt und die Lösung am Rotationsverdampfer konzentriert. Dieser Vorgang wird noch 4 Mal wiederholt. Das amorphe, gelbe Produkt wird anschließend 20 h im Hochvakuum getrocknet.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51 (d, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.51 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.52 (br. s, 3H).

Beispiel 13A

N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-cyclopentancarboxamid



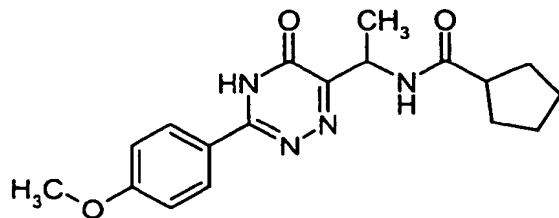
[0108] Beispiel 12A (9,00 g, 25,9 mmol) und 9,03 ml (64,7 mmol) Triethylamin werden unter Argon in 120 ml THF vorgelegt. Zu der Suspension gibt man bei 0°C tropfenweise eine Lösung von 3,43 g (25,9 mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid in 10 ml THF. Die Suspension wird 30 min bei 0°C und 1,5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Wasser und mit Dichlormethan extrahiert (5 × 100 ml). Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch [Kieselgel 60 (70-230 mesh), Laufmittel Dichlormethan/Methanol 9 : 1] gereinigt. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 7,00 g an Produkt (71% d. Th.).

Fp.: 218°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.41–1.84 (m, 8H), 2.55–2.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.02 (quint, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.61–7.78 (m, 2H), 8.09 (d, 2H), 13.84 (s, br 1 H).

Beispiel 14A

N-{1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-cyclopentancarboxamid



[0109] Beispiel 2A (0,93 g, 5,00 mmol) und 0,27 ml (5,50 mmol) Hydrazinhydrat werden in 25 ml Ethanol gelöst und

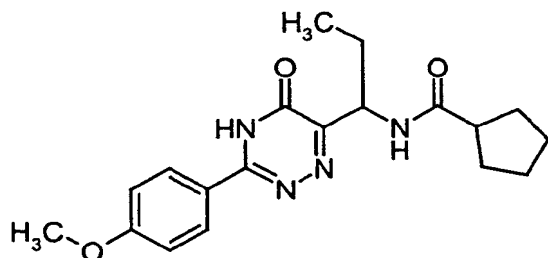
2.5 h bei 40°C gerührt. Nach dieser Zeit wird Beispiel 9A (Gesamtmenge) in 15 ml Ethanol zugegeben, 2 h bei 80°C Badtemperatur gerührt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit wenig kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 440 mg (26% d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.40–1.84 (m, 8H), 2.58–2.73 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.02 (quint, 1H), 7.12 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

Beispiel 15A

N-{1-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propyl}-cyclopentancarboxamid

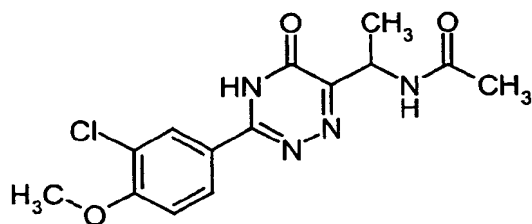


[0110] Darstellung analog Beispiel 14A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen. Reinigung durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 93 : 7)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, 3H), 1.51–2.10 (m, 10H), 2.67 (quint, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.77–5.94 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 13.76 (s, 1H).

Beispiel 16A

N-{1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-acetamid



[0111] Darstellung analog Beispiel 11A aus 4,20 g (19,0 mmol) Beispiel 3A.

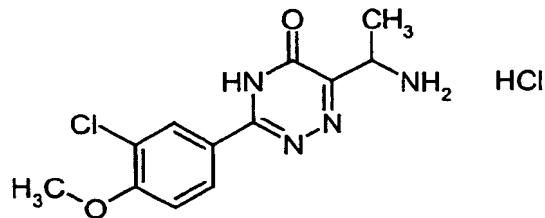
Ausbeute: 3,30 g beiger Feststoff (52% d. Th.)

Fp.: 247°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.01 (quint, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 13.96 (br s, 1H).

Beispiel 17A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on-Hydrochlorid

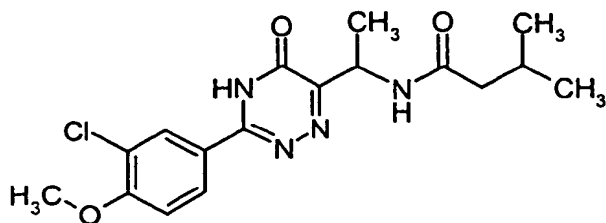


[0112] Darstellung analog Beispiel 12A aus 3,00 g (9,30 mmol) Beispiel 16A. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.50 (d, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.44 (br s, 3H).

Beispiel 18A

N-[1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl]-3-methylbutanamid



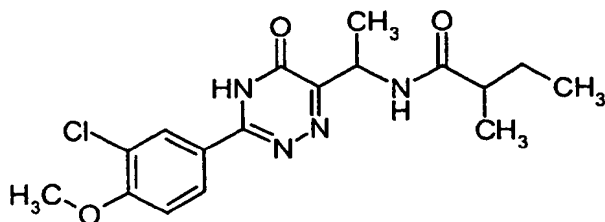
[0113] Beispiel 17A (700 mg, 2,50 mmol) und Triethylamin (1,04 ml, 7,48 mmol) werden in 15 ml trockenem THF vorgelegt. Bei 0°C wird 451 mg (3,74 mmol) 3-Methylbutansäurechlorid zugetropft und das trübe Reaktionsgemisch wird für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand über Kieselgel (Laufmittelgradient Dichlormethan, Dichlormethan/Methanol 20 : 1) flashchromatographisch gereinigt.

Fp.: 236°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.86 (d, 6H), 1.32 (d, 3H), 1.87–2.02 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.04 (quint, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.03–8.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 13.96 (s, br 1H).

Beispiel 19A

N-[1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl]-2-methylbutanamid



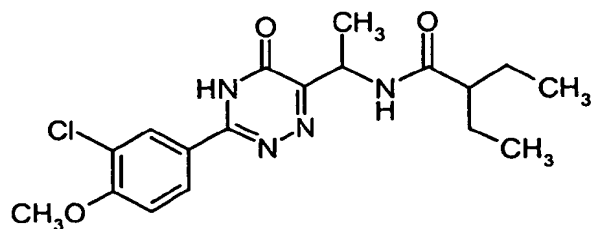
[0114] Darstellung analog Beispiel 18A aus 700 mg (2,50 mmol) Beispiel 17A und 451 mg (3,74 mmol) 2-Methylbutansäurechlorid.

Fp.: 223°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80 (t, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.41–1.55 (m, 1H), 2.03–2.33 (m, 2H), 2.55 (s, verdeckt, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.94–5.12 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.96–8.19 (m, 3H), 13.46 (s, br 1H).

Beispiel 20A

N-[1-[3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl]-2-ethylbutanamid

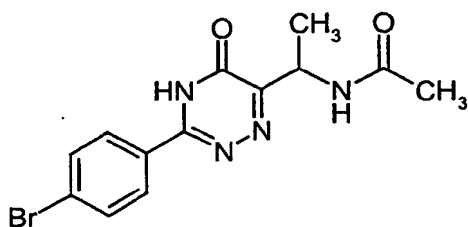


[0115] Darstellung analog Beispiel 18A aus 700 mg (2,50 mmol) Beispiel 17A und 504 mg (3,74 mmol) 2-Ethylbutansäurechlorid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80 (t, 6H), 1.22–1.51 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 1.99–2.11 (m, 1H), 2.55 (s, verdeckt, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.01–5.15 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.03–8.20 (m, 3H), 13.92 (s, br 1H).

Beispiel 21A

N-{1-[3-(4-Bromphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



[0116] Beispiel 4A (11,8 g) wird in 150 ml Ethanol vorgelegt. 3,50 ml Hydrazinhydrat (3,60 g, 27,5 mmol) werden zugegeben und der Ansatz 1 h gerührt. Nach dieser Zeit wird Beispiel 6A (16,8 g) in 76 ml Ethanol zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h bei 80°C Badtemperatur, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95 : 5) gereinigt.

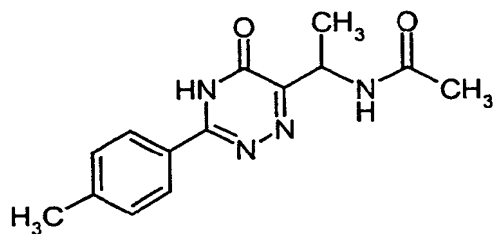
Ausbeute: 4,58 g (15% d. Th.), amorpher Feststoff

MS (ESI): 337 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.31–4.48 (m, 1H), 5.26–5.41 (m, 1H), 7.43–7.57 (b, 1H), 7.66 (d, 2H), 8.12 (d, 2H).

Beispiel 22A

N-{1-[3-(4-Methylphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



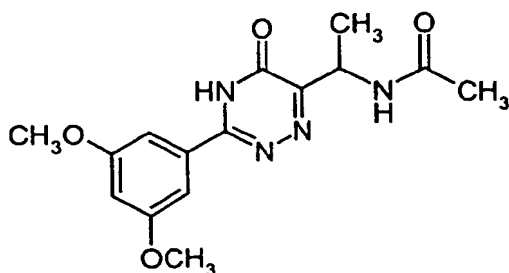
[0117] Darstellung analog Beispiel 21A ausgehend von 4-Methylbenzamidin-Hydrochlorid.

MS (ESI): 273 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 5.02 (quin., 1H), 7.39 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 13.74–14.05. (b, 1H).

Beispiel 23A

N-{1-[3-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



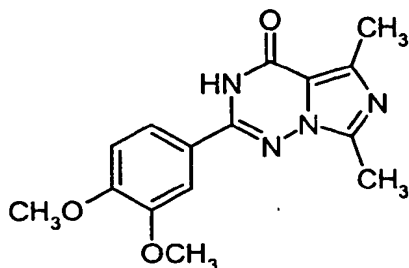
[0118] Darstellung analog Beispiel 21A ausgehend von Beispiel 5A.

MS (ESI): 319 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.33 (d, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 5.02 (m, 1H), 6.77. t, 1H, 7.21 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.95–14.10, b, 1H.

Beispiel 24A

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



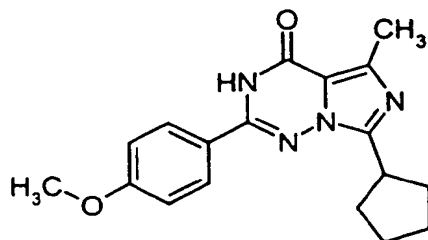
[0119] Beispiel 11A (2,60 g, 8,13 mmol) wird in 100 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt und die Lösung mit 0,19 ml (2,04 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 24 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand mit Wasser (2 × 50 ml) und Diethylether (50 ml) gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,90 g (77% d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,55 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,58–7,62 (m, 1H), 7,64–7,71 (m, 1H).

Beispiel 25A

7-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



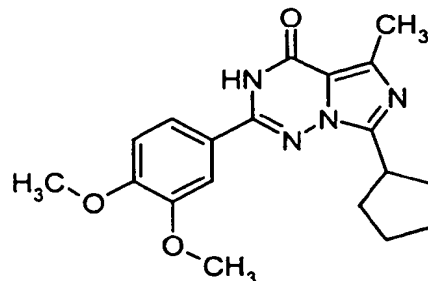
[0120] Beispiel 14A (342 mg, 1,00 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan vorgelegt und die Lösung mit Phosphorylchlorid (0,02 ml, 0,25 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 5 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 50 ml Eiswasser gegeben und mit Essigsäureethylester (5 × 50 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), eingedunstet und flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40 : 1) gereinigt.

Ausbeute 180 mg (56% d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,55–2,12 (m, 8H), 3,56 (quint, 1H), 3,83 (s, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 11,69 (s, 1H).

Beispiel 26A

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

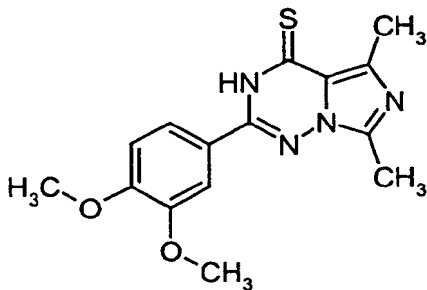


[0121] 2,90 g (7,79 mmol) Beispiel 13A und 0,33 ml (3,50 mmol) Phosphorylchlorid werden in 200 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und der Ansatz für 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 500 ml Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 2,41 g, (87% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,66–2,21 (m, 8H), 2,59 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,72 (quint, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 12,28 (s, 1H).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-thion



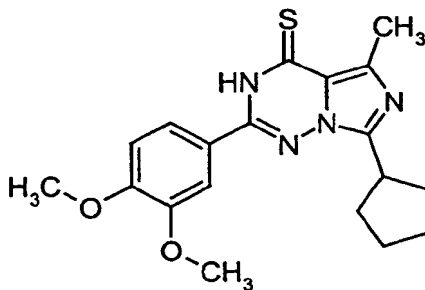
[0122] Phosphorpentasulfid (666 mg, 3,00 mmol) und Beispiel 24A (300 mg, 1,00 mmol) werden unter Argon in 20 ml Pyridin gelöst und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen auf 50 ml Wasser gegeben und mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingedunstet. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40 : 1 bis 20 : 1) gereinigt. Man erhält 198 mg (63% d. Th.) Produkt.

Fp.: 217°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.52–7.72 (m, 2H), 12.73 (s, 1H).

Beispiel 28A

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-thion



[0123] Darstellung analog Beispiel 27A aus 150 mg (0,42 mmol) Beispiel 41A.

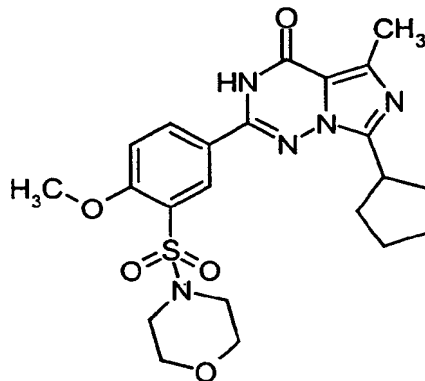
Ausbeute: 134 mg (85% d. Th.)

Fp.: 209°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 2.21 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.63 (quint, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.37–7.41 (m, 2H), 9.15 (s, 1H)

Beispiel 29A

7-Cyclopentyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



[0124] Eine Lösung von 130 mg (0,40 mmol) Beispiel 25A in 2 ml Dichlormethan wird bei 0°C unter Argon zu 0,54 ml (8,02 mmol) Chlorsulfonsäure getropft. Die Lösung wird für 1.5 h bei RT gerührt und anschließend tropfenweise auf 20 g Eis gegeben. Die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert (3 × 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Natriumsulfat). Zu dieser Lösung wird Morpholin (0,07 ml, 0,80 mmol) gegeben und der Ansatz über

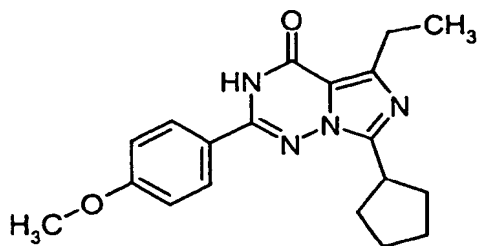
Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 103 mg (54% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.65–2.23 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 3.23–3.36 (m, 4H), 3.64 (quint, 1H), 3.68–3.80 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 8.16–8.20 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.37 (s, 1H).

Beispiel 30A

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

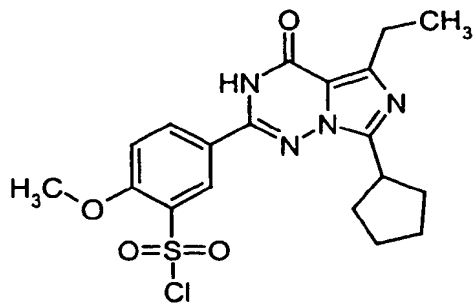


[0125] Darstellung analog Beispiel 26A.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.22 (t, 3H), 1.56–2.14 (m, 8H), 2.88 (q, 2H), 3.58 (quint, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 11.68 (s, 1H).

Beispiel 31A

5-(7-Cyclopentyl-5-ethyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-2-methoxybenzolsulfonylchlorid

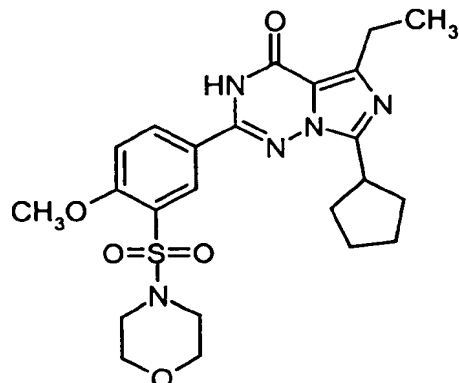


[0126] Beispiel 30A (1.02 g, 3.00 mmol) wird unter Argon portionsweise in 20 ml Chlorsulfonsäure eingetragen (Eisbadkühlung) und 2 h bei RT gerührt. Die klare, gelbliche Lsg. wird langsam, in kleinen Portionen in ca. 500 ml Eiswasser eingetragen und mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester/THF 2 : 1 (2 x je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und eingengt. Man erhält 1,2 g (92% d. Th.) kristallines Produkt. Fp.: 204°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.30 (t, 3H), 1.57–2.29 (m, 8H), 3.04 (q, 2H), 3.74 (quint, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.92–7.98 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 12.64 (s, 1H).

Beispiel 32A

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinsulfonyl)phenyl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



[0127] Beispiel 31A (103 mg, 0.24 mmol) wird unter Argon in THF gelöst und bei RT tropfenweise mit 0.08 ml

(0,94 mmol) Morpholin versetzt. Man lässt 15 h bei RT rühren, verdünnt mit 10 ml Essigsäureethylester und wäscht mit 2 N Salzsäure (ca. 10 ml). Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und zur Trockne eingengt. Man erhält 130 mg kristallines Rohprodukt.

[0128] Das Rohmaterial wird in Essigsäureethylester gelöst, über eine Fritte mit Kieselgel 60 (70–230 mesh) gegeben, das Filtrat eingengt, der krist. Rückstand mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Der farblose Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

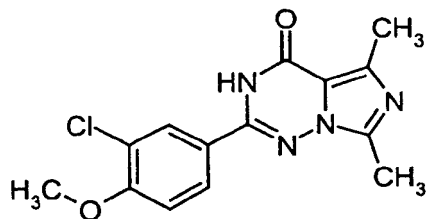
Ausbeute: 105 mg (91% d. Th.)

Fp.: 204°C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, 3H), 1.51–2.23 (m, 8H), 3.05 (q, 2H), 3.24–3.36 (m, 4H), 3.65 (quint, 1H), 3.69–3.80 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 7.18 (d, 1H), 8.21–8.25 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.91 (s, 1H).

Beispiel 33A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



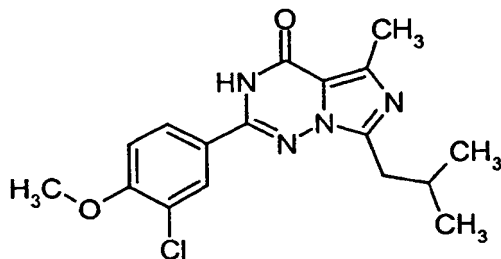
[0129] 0,92 g (2,85 mmol) Beispiel 16A werden in 50 ml Dichlormethan suspendiert und mit 0,15 ml (1,57 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Es wird 2 Stunden unter Sieden gerührt und eingengt. Der Eindampfrückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 95 : 5 eluiert. Man erhält 283 mg (33% d. Th.) leicht beigegefärbte Kristalle.

MS (DCI/NH₃): 305 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 34A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-isobutyl-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

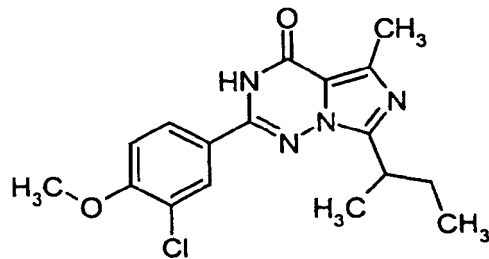


[0130] Darstellung analog Beispiel 26A aus 250 mg (0,69 mmol) Beispiel 18A. Ausbeute: 190 mg (76% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94 (d, 6H), 2,07–2,26 (m, 1H), 3,55 (s, verdeckt, 3H), 2,84 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,96–8,07 (m, 3H), 11,86 (s, br 1H).

Beispiel 35A

7-sec-Butyl-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

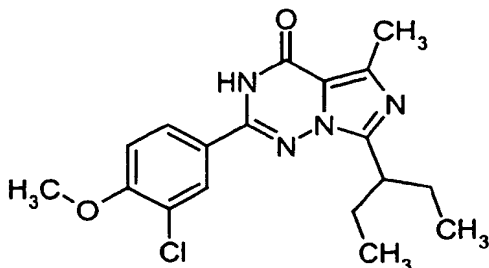


[0131] Darstellung analog Beispiel 26A aus 295 mg (0,81 mmol) Beispiel 19A. Ausbeute: 240 mg (73% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,83 (t, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,61–1,93 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,31–3,54 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,97–8,02 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 12,06 (s, br 1H).

Beispiel 36A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

**[0132]** Darstellung analog Beispiel 26A aus 317 mg (0,84 mmol) Beispiel 20A.

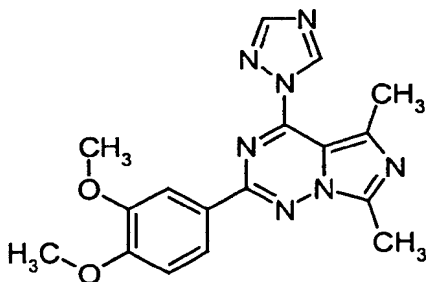
Ausbeute: 240 mg (76% d. Th.)

Fp.: 228°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (t, 6H), 1.65–1.88 (m, 4H), 2.55 (s, verdeckt, 3H), 3.11–3.32 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.95–8.01 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 11.92 (s, br 1H).

Beispiel 37A

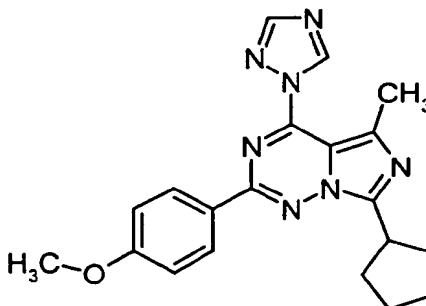
2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

**[0133]** 0,53 ml (879 mg, 5,67 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer Lösung von 568 mg (1,89 mmol) Beispiel 24A in 80 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft und der Ansatz für 20 min gerührt. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung von 3,33 g (47 mmol) 1,2,4-Triazol in 80 ml trockenem Pyridin zugegeben und der Ansatz nach beendeter Zugabe bei RT für 16 h gerührt. Die dunkelrote Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit 150 ml Eiswasser versetzt, und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert (3 × 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flash-chromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40 : 1). Man erhält 238 mg (36% d. Th.) an Produkt.MS (ESI): 352 [M+H]⁺¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (q, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

Fp.: 220°C

Beispiel 38A

7-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

**[0134]** 0,11 ml (124 mg, 1,15 mmol) Phosphorylchlorid werden zu einer Lösung von 124 mg (0,38 mmol) Beispiel 25A in 20 ml trockenem Pyridin bei 0°C zugetropft und der Ansatz für 20 min gerührt. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung von 674 mg (9,56 mmol) 1,2,4-Triazol in 20 ml trockenem Pyridin zugegeben und der Ansatz nach beendeter Zugabe für 6 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 50 ml Eiswasser

versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan (3 × 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen (Natriumsulfat), und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird flash-chromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 85 mg (59% d. Th.)

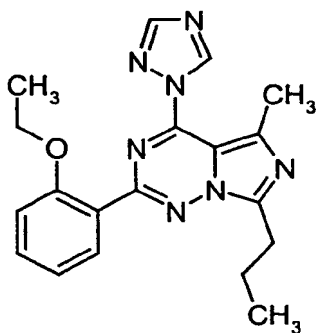
Fp.: 170°C;

MS (ESI): 376 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.67–2.20 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 3.80 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.10 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

Beispiel 39A

Ethyl 2-[5-methyl-7-propyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]phenylether



[0135] Darstellung analog Beispiel 37A aus 2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (4.69 g, 15,0 mmol; Darstellung nach WO 99/24433).

Ausbeute: 4.06 g (75% d. Th.) gelber Feststoff.

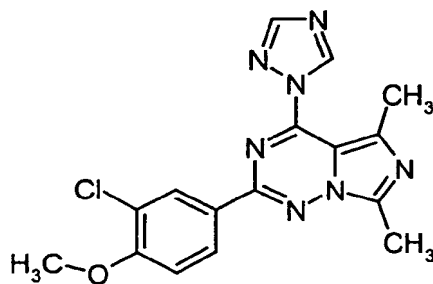
Fp.: 128–129°C;

MS (ESI): 364 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.93 (sex., 2H), 2.40 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 4.18 (quart., 2H), 7.08 (quart., 2H), 7.47 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

Beispiel 40A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0136] Darstellung analog Beispiel 37A aus 98 mg (0,32 mmol) Beispiel 51A. Die Reinigung erfolgt durch Säulen-chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95 : 5).

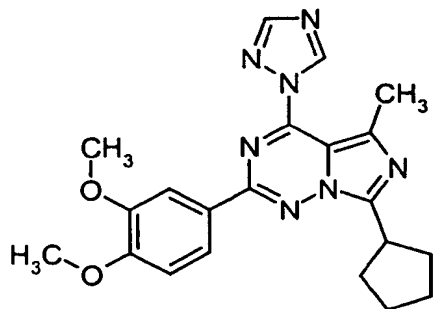
Ausbeute: 57 mg (50% d. Th.) Feststoff.

Fp.: 258–259°C;

MS (ESI): 356 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.37 (s, 1H).

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

**[0137]** Darstellung analog Beispiel 37A aus 3,96 g (11,2 mmol) Beispiel 26A.

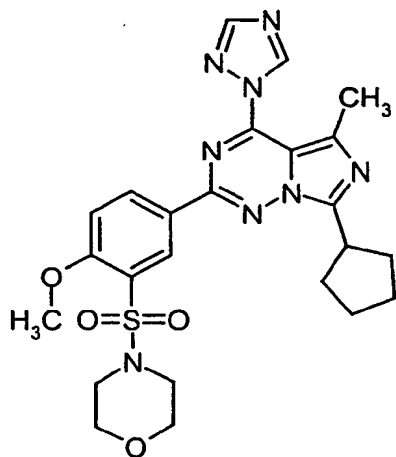
Ausbeute: 3,22 g (71% d. Th.)

Fp.: 194°C;

MS (DCI): 406 [M+H]⁺;¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.69–2.21 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 3.82 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.02 (q, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

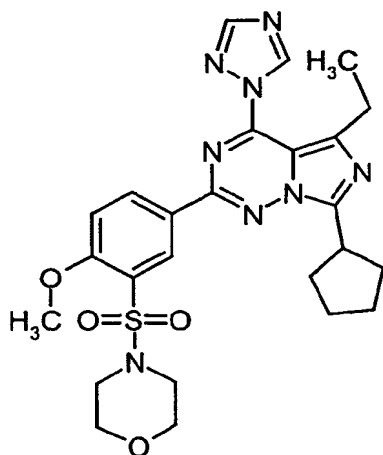
Beispiel 42A

7-Cyclopentyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholynylsulfonyl)phenyl]-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

**[0138]** Darstellung analog Beispiel 37A aus 97 mg (0,20 mmol) Beispiel 29A.MS (ESI): 525 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.70–2.33 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 3.24–3.37 (m, 4H), 3.70–3.80 (m, 4H), 3.85 (quint, 1H), 4.04 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.51–8.57 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 43A

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0139] Darstellung analog Beispiel 37A aus 700 mg (1,44 mmol) Beispiel 35A.

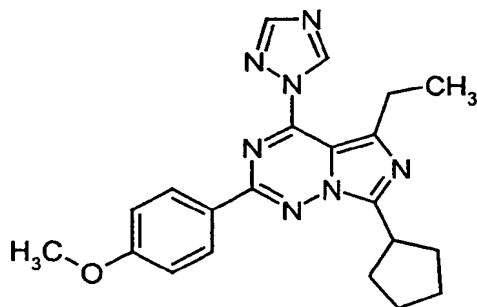
Ausbeute: 772 mg (97% d. Th.), rotbrauner Feststoff

MS (ESI): 539 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, 3H), 1.73–2.27 (m, 8H), 3.24–3.36 (m, 6H), 3.71–3.78 (m, 4H), 3.85 (quint, 1H), 4.04 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.52–8.55 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.35 (s, 1H).

Beispiel 44A

4-[7-Cyclopentyl-5-ethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl]phenylmethylether



[0140] Darstellung analog Beispiel 37A aus 605 mg (1,79 mmol) Beispiel 30A.

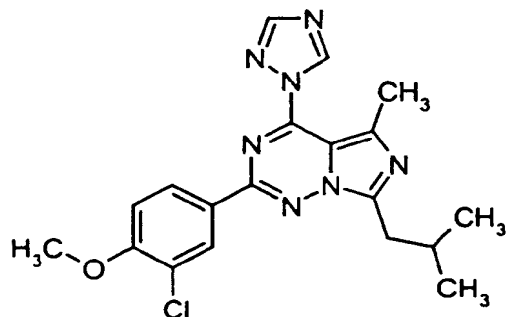
Ausbeute: 636 mg (91% d. Th.)

MS (ESI): 390 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 1.65–2.24 (m, 8H), 3.15 (q, 2H), 3.80 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).

Beispiel 45A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-isobutyl-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin



[0141] Darstellung analog Beispiel 37A aus 175 mg (0,50 mmol) Beispiel 34A.

Ausbeute: 54 mg (25% d. Th.)

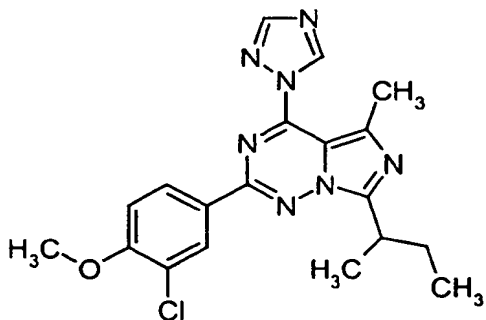
Fp.: 193°C;

MS (ESI): 398 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.99 (d, 6H), 2.24–2.35 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.04 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 8.37 (q, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

Beispiel 46A

7-sec-Butyl-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0142] Darstellung analog Beispiel 37A aus 220 mg (0,63 mmol) Beispiel 35A.

Ausbeute: 118 mg (45% d. Th.)

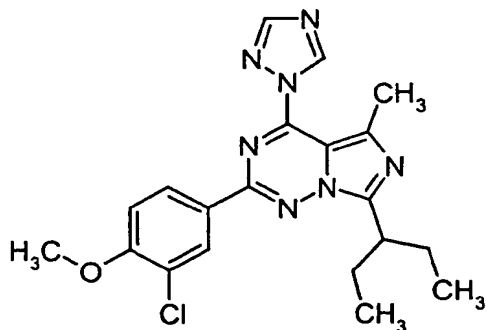
Fp.: 227°C;

MS (ESI): 347 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.86 (t, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.66–2.05 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.50–3.72 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 8.33–8.45 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

Beispiel 47A

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0143] Darstellung analog Beispiel 37A aus 229 mg (0,63 mmol) Beispiel 36A.

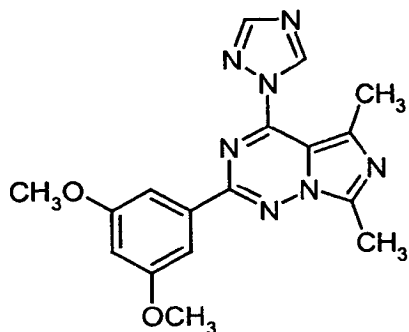
Ausbeute: 150 mg (53% d. Th.)

Fp.: 197°C;

MS (ESI): 412 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.79 (t, 6H), 1.70–1.99 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 3.39–3.58 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 8.30–8.48 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

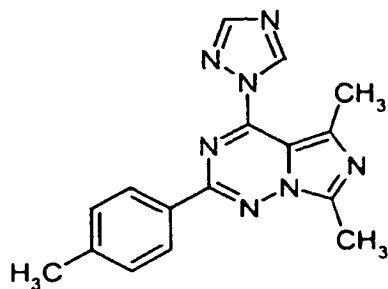
**[0144]** Darstellung analog Beispiel 37A.

Fp.: 203–205°C;

MS (ESI): 305 [M+H]⁺;¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.76 (d, 6H), 3.87 (s, 6H), 6.71 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

Beispiel 49A

5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

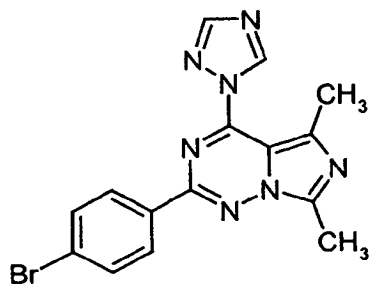
**[0145]** Darstellung analog Beispiel 37A.

Fp.: 190–191°C;

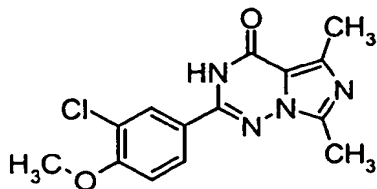
MS (ESI): 305 (M)⁺;¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H), 2.72 (d, 6H), 7.36 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

Beispiel 50A

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

**[0146]** Darstellung analog Beispiel 37A.MS (DCI/NH₃): 370 [M+H]⁺;¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.69 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.72 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



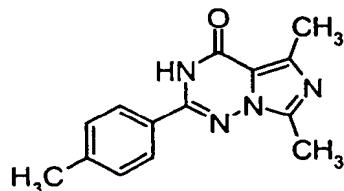
[0147] 11.0 g (34,1 mmol) offenkettige N-Acetylverbindung werden in 598 ml Dichlorethan suspendiert, danach gibt man 7,84 g (51,2 mmol, 1,5 eq.) Phosphorylchlorid zu und kocht 2 Stunden am Rückfluss. Nach DC-Kontrolle werden erneut 0,5 Äquivalente Phosphorylchlorid dazugegeben und weiter gekocht. Aufarbeitung erfolgt durch einrotieren des Ansatzes und Zugabe von etwas Methanol. Der ausgefallene beige Feststoff wird abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet (4,52 g). 200 mg der Kristalle werden an 30 g Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/Methanol (97 : 3) chromatographiert und ergeben 52 mg Produkt.

MS (DCI/NH₃): m/z = 305 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 52A

5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



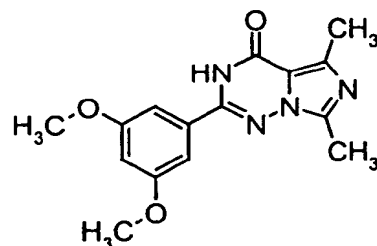
[0148] 5 g (18,4 mmol) offenkettige N-Acetylverbindung werden in 150 ml Dichlorethan gelöst und mit 4,22 g (27,5 mmol, 1,5 eq.) Phosphorylchlorid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Aufarbeitung erfolgt durch einrotieren des Ansatzes. Der Rückstand wird an 25 g Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) chromatographiert und nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 4 g Produkt (83% d. Th.).

MS (ESI): m/z = 255 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 12.50 (s, 1H).

Beispiel 53A

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



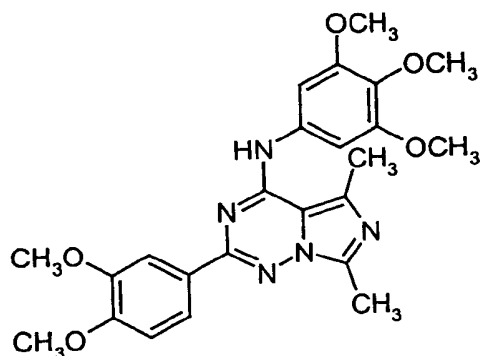
[0149] 6,33 g (19,9 mmol) offenkettige N-Acetylverbindung werden in 234 ml Dichlorethan gelöst und mit 4,58 g (29,8 mmol, 1,5 eq.) Phosphorylchlorid 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Niederschlag mit Dichlorethan gewaschen und in Methanol, Aceton, Essigsäureethylester suspendiert und erneut isoliert. Nach Trocknen im Hochvakuum ergeben sich 5,83 g Produkt (92% d. Th.).

MS (ESI): m/z = 301 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.61 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 6.77 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 12.35–12.52 (b, 1H).

Beispiel 1

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



[0150] 30 mg (0,09 mmol) Beispiel 37A werden in 2 ml Pyridin vorgelegt und mit einer Lösung von 180 mg (0,96 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin in 4 ml Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch HPLC (Laufmittel: Acetonitril-Wasser-Gemisch) gereinigt.

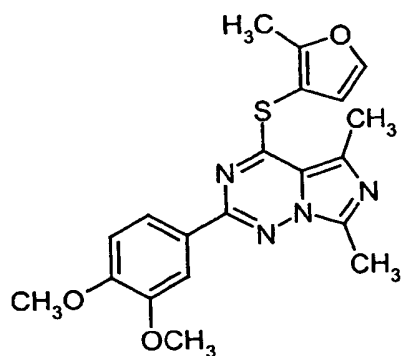
Ausbeute: 20 mg (46% d. Th.)

Fp.: 226°C;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.59 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 9H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.84 (q, 1H), 8.79 (s, 1H).

Beispiel 2

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-[(2-methyl-3-furyl)sulfanyl]imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



[0151] 180,5 mg (1,42 mmol) 2-Methyl-3-furanthiol (ca. 90%ig) und 0,32 ml (352 mg, 1,57 mmol) 15-Krone-5 werden zu einer Suspension von 58 mg (1,45 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Paraffin) in 5 ml trockenen THF zugegeben und der Ansatz 15 min gerührt. Eine Lösung von 100 mg (0,28 mmol) Beispiel 37A in 10 ml trockenem THF und 3 ml trockenem Dichlormethan wird zugegeben und die Reaktionsmischung für 27 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohmaterial durch HPLC gereinigt.

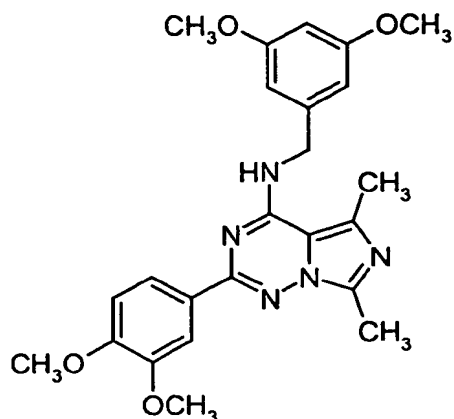
Ausbeute: 28 mg (25% d. Th.)

Fp.: 156°C;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (q, 1H), 7.84 (s, 1H).

Beispiel 3

N-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



[0152] Analog Beispiel 1 aus Beispiel 37A (80 mg, 0,23 mmol) und 3,5-Dimethoxybenzylamin (396 mg, 2,32 mmol) hergestellt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1).

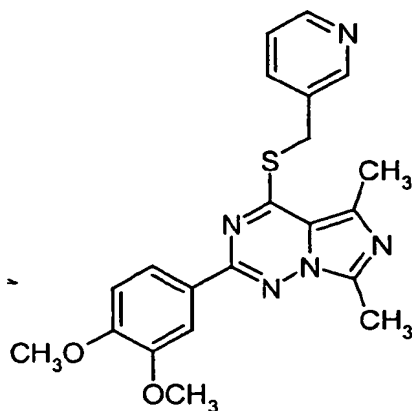
Ausbeute: 86 mg (84% d. Th.)

Fp.: 174°C;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.61 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.90 (d, 2H), 5.68 (t, 2H), 6.40 (t, 1H), 6.57–6.63 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 7.86–7.91 (m, 1 H), 7.94–8.03 (m, 1H).

Beispiel 4

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin



[0153] Eine Lösung von Beispiel 27A (50 mg, 0,16 mmol) in 5 ml DMSO wird zu 5 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Anschließend werden 80 mg (0,32 mmol) 3-Picolylbromid-Hydrobromid zugesetzt und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf 50 ml Dichlormethan gegossen und mit Wasser (3 × 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohmaterial wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 20 : 1) gereinigt.

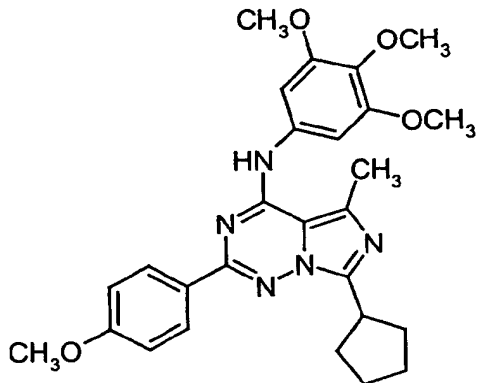
Fp.: 161°C;

MS (ESI): 409 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.17–7.31 (m, 1H), 7.75–7.90 (m, 3H), 7.95–8.04 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

Beispiel 5

7-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0154] Darstellung analog Beispiel 1 aus 60 mg (0,16 mmol) Beispiel 38A und 308 mg (1,63 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1) und Umkristallisation aus Pentan/Dichlormethan.

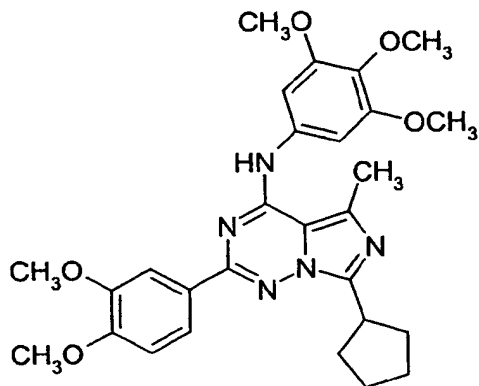
Ausbeute: 46 mg (59% d. Th.)

Fp.: 180°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.65–2.31 (m, 8H), 2.79 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.94 (s, 6H), 6.95 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 8.29 (d, 2H).

Beispiel 6

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



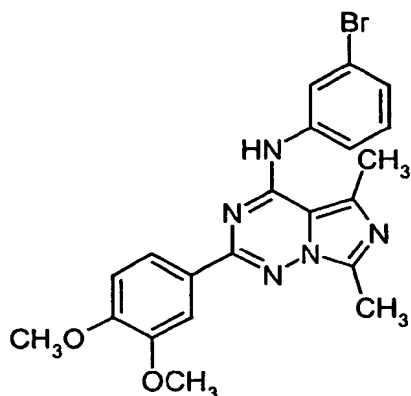
[0155] Beispiel 41A (400 mg 0,99 mmol) und 3,4,5-Dimethoxyanilin (373 mg, 1,97 mmol) werden in 5 ml Diglyme gelöst und der Ansatz für 16 h bei 170°C gerührt. Die dunkelbraune Lösung wird nach dem Abkühlen mit je 50 ml Wasser und Dichlormethan versetzt und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde mit Wasser (4 × 30 ml) und 2 N Salzsäure (50 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), und eingengt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 25 : 1). Das Produkt fällt als zähes Öl an, das mit Diethylether verrieben, erneut eingengt, und im Hochvakuum getrocknet wird. Man erhält 197 mg (38% d. Th.) farblose Kristalle.

Fp.: 164°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.66–2.92 (m, 8H), 3.64–3.86 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.84–7.89 (m, 1H), 7.92–8.01 (m, 1H).

Beispiel 7

N-(2-Bromphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



[0156] Darstellung analog Beispiel 1 aus 54 mg (0,15 mmol) Beispiel 38A und 275 mg (1,57 mmol) 2-Bromanilin. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1). Ausbeute: 28 mg (40% d. Th.)

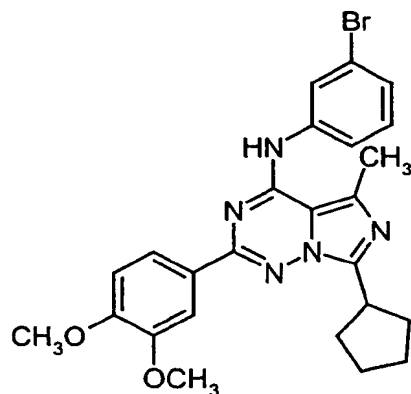
Fp.: 187°C;

MS (EI): 455 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.72 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.02–7.10 (m, 1H), 7.37–7.46 (m, 1H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89–7.99 (m, 2H), 8.89–8.99 (m, 1H).

Beispiel 8

N-(2-Bromphenyl)-7-cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



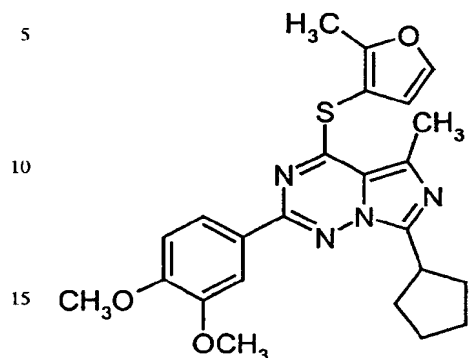
[0157] 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 68 mg (0,39 mmol) 2-Bromanilin werden in 10 ml THF gelöst und der Ansatz für 4 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1) gereinigt. Man erhält 79 mg (79% d. Th.) an Produkt.

Fp.: 159°C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70–2.26 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 3.76 (quint, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.01–7.08 (m, 1H), 7.38–7.46 (m, 1H), 7.62–7.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89–7.97 (m, 2H), 8.90–8.97 (m, 1H)

Beispiel 9

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-[(2-methyl-3-furyl)sulfanyl]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0158] 50 mg (0,39 mmol) 2-Methyl-3-furanthiol (ca. 90%ig) werden zu einer Suspension von 16 mg (0,39 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Paraffin) in 3 ml trockenen THF zugegeben und der Ansatz 15 min gerührt. Eine Lösung von 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A in 7 ml trockenem THF wird zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohmaterial flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1) gereinigt.

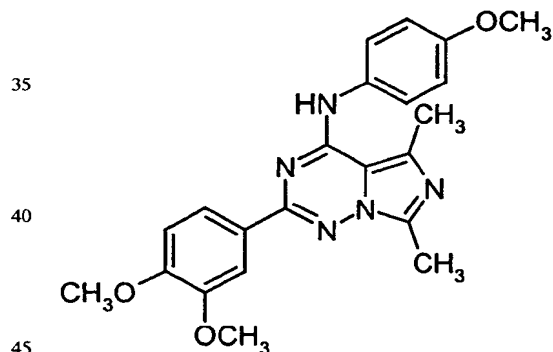
Ausbeute: 74 mg (83% d. Th.)

Fp.: 139°C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69–2.23 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.54 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.77–7.81 (m, 1H).

Beispiel 10

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



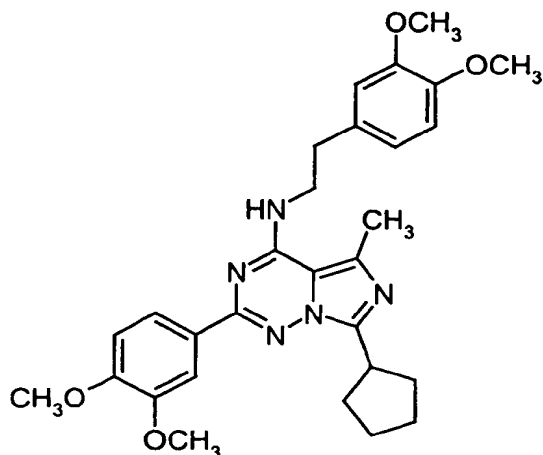
[0159] Beispiel 37A (117 mg, 0,33 mol) und 4-Methoxyanilin (62 mg, 0,50 mmol) werden in 10 ml Diglyme über Nacht bei 170°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 50 ml Wasser versetzt, und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der erhaltene Feststoff wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mit 20 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt. Der erhaltene dunkle Rückstand wird in Ether suspendiert und abgesaugt. Man erhält einen farblosen Feststoff, der im Hochvakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 82 mg (61% d. Th.)

Fp.: 151°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.82–7.10 (m, 4H), 7.61–7.75 (m, 2H), 7.85–7.99 (m, 2H).

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



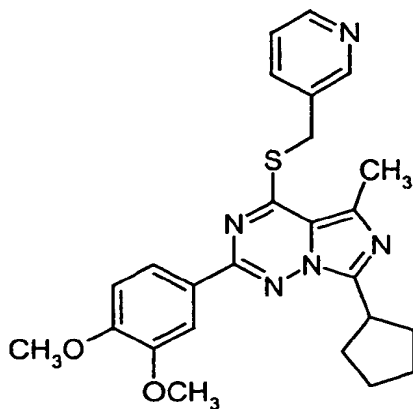
[0160] Beispiel 41A (82 mg, 0,20 mmol) und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin (73 mg, 0,40 mmol) werden in 10 ml Dioxan für 18 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch (Laufmittelgradient Cyclohexan-Cyclohexan/Essigsäureethylester 2 : 1) gereinigt. Ausbeute: 76 mg (73% d. Th.)

MS (ESI): 518 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.79–0.93 (m, 2H), 1.62–2.25 (m, 8H), 2.46 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.71 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.39 (t, 1H), 6.72–6.89 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.96–8.01 (m, 1H).

Beispiel 12

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-[(3-pyridinylmethyl)sulfanyl]-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



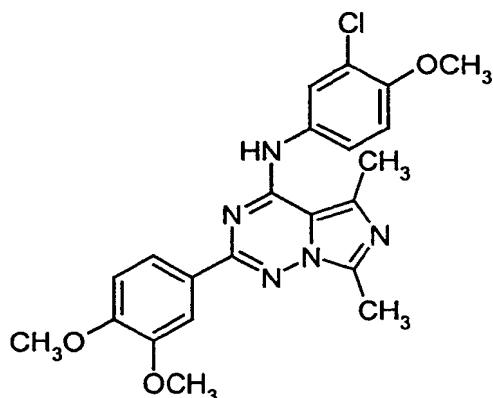
[0161] Darstellung analog Beispiel 4 aus 55 mg (0,15 mmol) Beispiel 28A und 75 mg (0,30 mmol) 3-Picolylbromid-Hydrobromid. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 40 : 1).

Ausbeute: 55 mg (80% d. Th.)

Fp.: 143°C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69–2.23 (m, 8H), 2.69 (s, 3H), 3.73 (quint, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.78–7.83 (m, 1H), 7.84–7.87 (m, 1H), 7.94–8.00 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0162] 65 mg (0,18 mmol) Beispiel 37A und 162 mg (0,92 mmol) 3-Chloranisidin werden analog Beispiel 14 umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 48 h. Das Rohmaterial wird durch HPLC (Laufmittel Acetonitril-Wasser-Gemisch) gereinigt. Neben dem gewünschten Produkt (30 mg, 37% d. Th.) werden noch 17% Beispiel 37A zurückgewonnen.

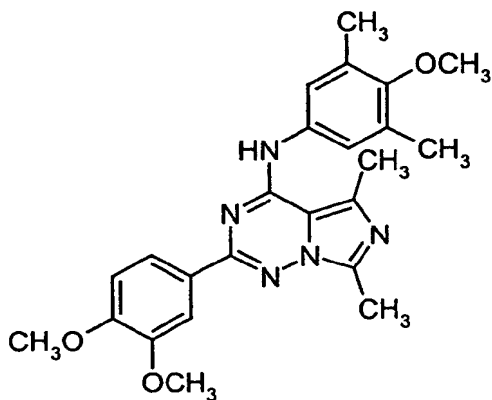
Fp.: 195°C;

MS (ESI): 440 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.71 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.89–7.03 (m, 2H), 7.17–7.32 (m, 1H), 7.36–7.45 (m, 1H), 7.85–7.97 (m, 2H), 8.14 (d, 1H).

Beispiel 14

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0163] 67 mg (0,19 mmol) Beispiel 37A und 144 mg (0,95 mmol) 4-Methoxy-3,5-dimethylanilin werden in 10 ml Pyridin über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 50 ml Dichlormethan verdünnt und mit 1 N Salzsäure (3 × 50 ml), ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 × 50 ml), und Wasser (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100 : 1).

Ausbeute: 32 mg (38% d. Th.), daneben werden 25% Beispiel 37A wiedergewonnen.

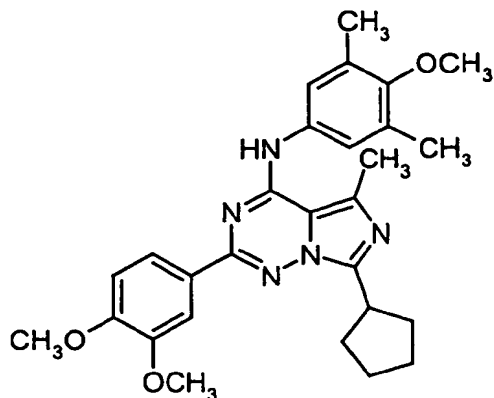
Fp.: 173°C;

MS (ESI): 434 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.94–7.98 (m, 1H).

Beispiel 15

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0164] Analog Beispiel 14 werden 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 149 mg (0,99 mmol) 4-Methoxy-3,5-dimethylanilin umgesetzt. Nach flash-chromatographischer Reinigung (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1) werden 15% Beispiel 41A zurückgewonnen und 57 mg (59% d. Th.) an Produkt erhalten.

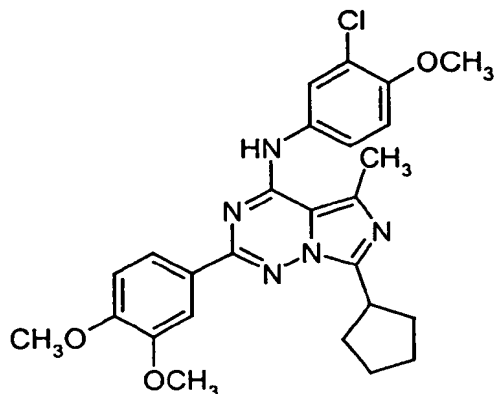
Fp.: 180°C;

MS (ESI): 488 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.67–2.26 (m, 8H), 2.35 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.86–7.97 (m, 2H).

Beispiel 16

N-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



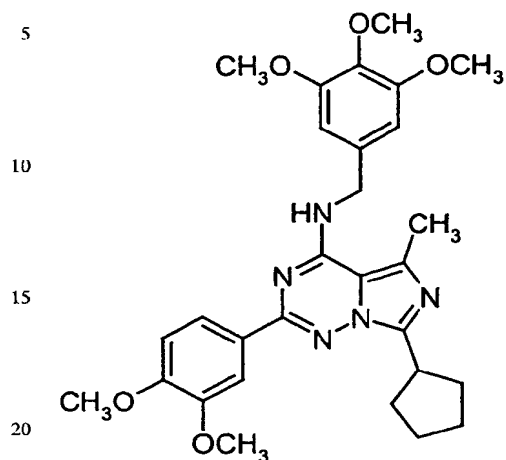
[0165] Beispiel 41A (78 mg, 0,19 mmol) wird in 15 ml DMSO vorgelegt, 3-Chlor-p-anisidin (168 mg, 0,96 mmol) und Kaliumfluorid (23 mg, 0,38 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz auf 100 ml Dichlormethan gegossen und mit ges. Natriumchlorid-Lsg. gewaschen (3 × 50 ml). Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingengt. Das Rohprodukt wird durch HPLC gereinigt. Man erhält 27 mg (28% d. Th.) eines Feststoffes.

Fp.: 107°C;

MS (ESI): 494 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.69–2.25 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.92–7.02 (m, 2H), 7.38–7.45 (m, 1H), 7.86–7.95 (m, 2H), 8.15 (d, 1H).

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0166] Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 81 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 197 mg (0,40 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzylamin. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan-Dichlormethan/Methanol 30 : 1) gereinigt. Der erhaltene Feststoff wird in wenig Diethylether/Pentan-Gemisch suspendiert und abgesaugt.

Ausbeute: 75 mg (68% d. Th.)

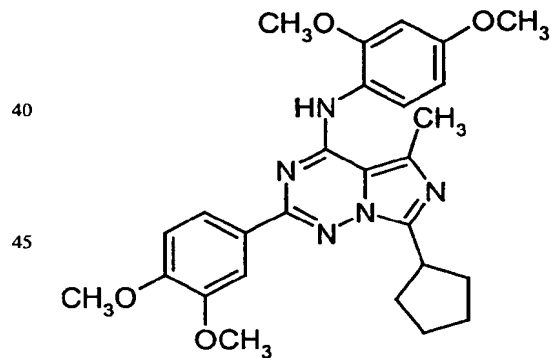
Fp.: 188°C;

MS (ESI): 534 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.59–2.12 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.63 (quint, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.76 (d, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.70–7.90 (m, 2H), 7.98 (t, 1H).

Beispiel 18

N-[7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(2,4-dimethoxyphenyl)amin



[0167] 81 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 37 mg (0,24 mmol) 2,4-Dimethoxyanilin werden für 16 h in 5 ml THF bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird eingeeengt und flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Cyclohexan-Cyclohexan/Essigsäureethylester 1 : 1), anschließend durch HPLC gereinigt.

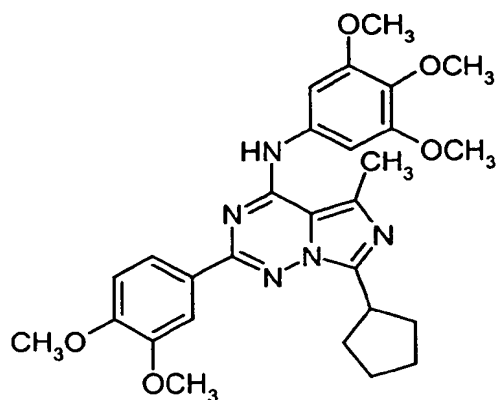
Ausbeute: 29 mg (30% d. Th.)

Fp.: 244°C;

MS (ESI): 490 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55–2.24 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 3.81–4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.58–6.67 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.82–8.06 (m, 3H), 8.64 (d, 1H).

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0168] Die Synthese erfolgt analog Beispiel 22 aus 80 mg (0,20 mmol) Beispiel 41A und 73 mg (0,39 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol.

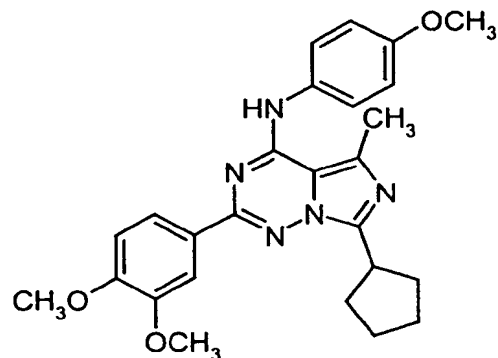
Ausbeute: 47 mg (46% d. Th.)

Fp.: 144°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.65–2.30 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 3.77 (quint, 1H), 3.87 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.60 (s, 2H), 6.87 (d, 1 H), 7.64–7.81 (m, 2H).

Beispiel 20

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-5-methylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0169] Die Synthese erfolgt analog Beispiel 10 aus 150 mg (0,37 mmol) Beispiel 41A und 68 mg (0,55 mmol) 4-Methoxyanilin.

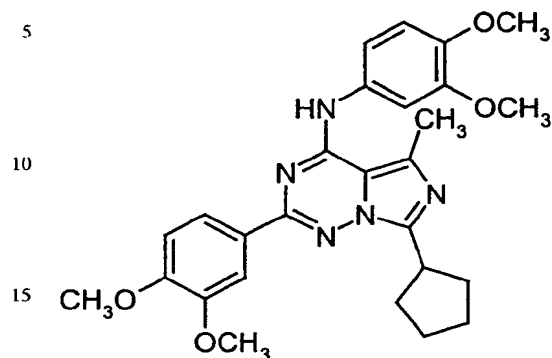
Ausbeute: 78 mg (46% d. Th.) farbloser Feststoff

Fp.: 185°C;

MS (ESI): 460 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.69–2.25 (m, 8H), 2.76 (s, 3H), 3.74 (quint, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.88–7.07 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.83–7.94 (m, 2H).

7-Cyclopentyl-N,2-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



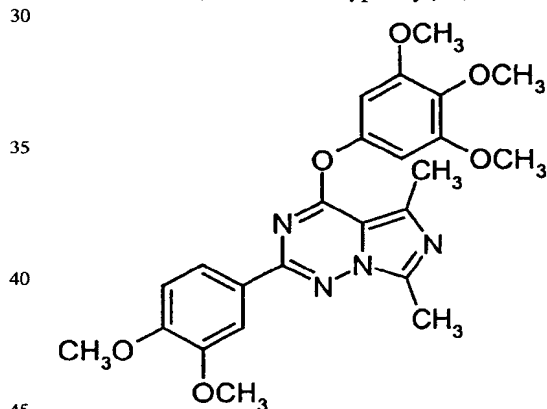
[0170] Eine Lösung von 100 mg (0,25 mmol) Beispiel 41A und 57 mg (0,37 mmol) 4-Aminoveratrol in 10 ml Dioxan wird für 30 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 30 : 1) vorgereinigt. Präparative DC ergibt 23 mg (19% d. Th.) Produkt

Fp.: 102°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.67–2.29 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.86–7.95 (m, 2H).

Beispiel 22

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



[0171] Eine Lösung von 208 mg (1,85 mmol) Kalium tert.-Butylat, 682 mg (3,70 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol und 650 mg (1,85 mmol) Beispiel 37A in 120 ml Pyridin werden für 16 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mit 2 N Salzsäure (3 × 50 ml) und ges. Natriumchlorid-Lsg. (50 ml), trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt zunächst flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan-Dichlormethan/Methanol 20 : 1), anschließend durch HPLC, und trocknet in Hochvakuum.

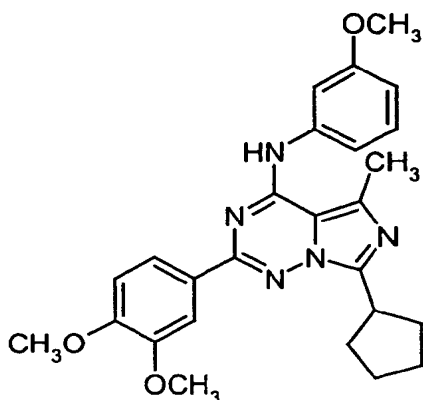
Ausbeute: 525 mg (61% d. Th.)

Fp.: 184°C;

MS (DCI): 467 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 9H), 6.84 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.59–7.68 (m, 2H).

7-Cyclopentyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-(3-methoxyphenyl)-5-methylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0172] Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 10 aus 150 mg (0,37 mmol) Beispiel 41A und 68 mg (0,55 mmol) 3-Methoxyanilin.

Ausbeute: 140 mg (82% d. Th.)

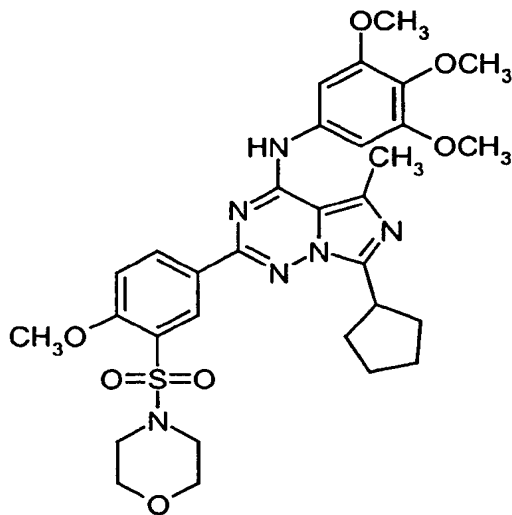
Fp.: 126°C;

MS (ESI): 460 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.67–2.31 (m, 8H), 2.78 (s, 3H), 3.75 (quint, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.69–6.78 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04–7.39 (m, 3H), 7.69–7.77 (m, 1H), 7.88–8.01 (m, 2H).

Beispiel 24

7-Cyclopentyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-5-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



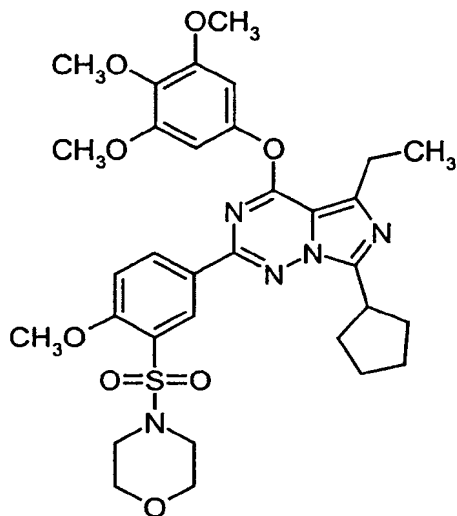
[0173] Die Synthese erfolgt analog Beispiel 14 aus 68 mg (0,13 mmol) Beispiel 42A und 119 mg (0,65 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin. Die Reinigung erfolgt flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 80 : 1).

Ausbeute: 66 mg (80% d. Th.)

Fp.: 203°C;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.67–2.29 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 3.21–3.33 (m, 4H), 3.67–3.77 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.04–7.09 (m, 4H), 8.44–8.53 (m, 1H), 8.78 (d, 1H).

7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-methoxy-3-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0174] 18 mg (0,16 mmol) Kalium tert.-Butylat und 58 mg (0,32 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol werden in 2 ml THF gelöst und die Mischung für 15 min gerührt. Dann wird eine Lösung von 85 mg (0,16 mmol) Beispiel 43A zugegeben und der Ansatz unter Rühren für 20 h am Rückfluss erhitzt. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen in 20 ml Eiswasser eingerührt. Man extrahiert mit Essigsäureethylester (20 ml), trocknet die org. Phase (Natriumsulfat), und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird flash-chromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 25 : 1) gereinigt. Das erhaltene Material wird in Diethylether suspendiert, abgesaugt, und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 45 mg (43% d. Th.) farbl. Feststoff.

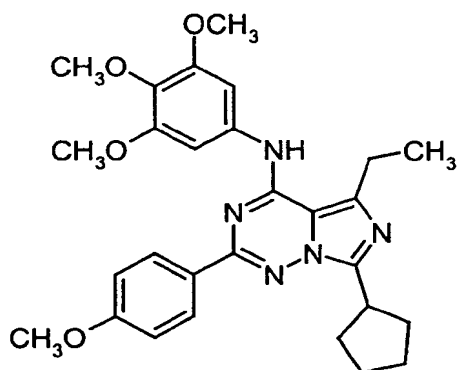
Fp.: 119°C;

MS (ESI): 654 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (t, 3H), 1.63–2.26 (m, 8H), 2.93–3.09 (m, 4H), 3.38 (q, 2H), 3.51–3.64 (m, 4H), 3.64–3.70 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.82 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.23–8.29 (m, 2H), 8.41 (d, 1H).

Beispiel 26

N-[7-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



[0175] Darstellung analog Beispiel 14 aus Beispiel 44A (81 mg, 0,21 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyanilin (388 mg, 2,12 mmol). Die Reinigung erfolgt flash-chromatographisch (Laufmittelgradient 30–50% Essigsäureethylester in Cyclohexan) Ausbeute: 60 mg (57% d. Th.)

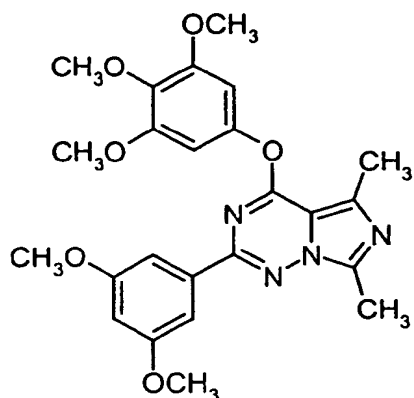
Fp.: 160°C;

MS (ESI): 504 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28 (t, 3H), 1.61–2.16 (m, 8H), 3.11 (q, 2H), 3.67 (quint, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 7.05 (d, 2H), 7.26 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.64 (s, 1H).

Beispiel 27

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



[0176] Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 48A (50 mg, 0,14 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (52 mg, 0,28 mmol).

Ausbeute: 15 mg (22% d. Th.)

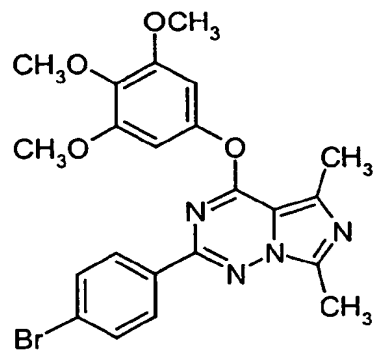
Fp.: 220°C;

MS (ESI): 467 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 6.64 (t, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.27 (d, 2H).

Beispiel 28

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin



[0177] Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 50A (50 mg, 0,14 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (50 mg, 0,29 mmol).

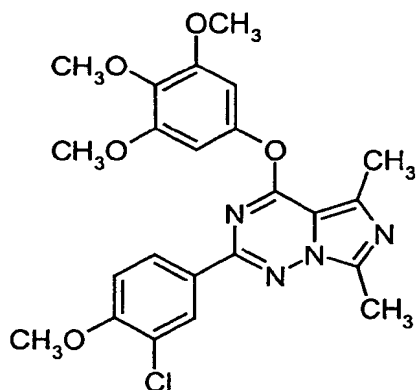
Ausbeute: 12 mg (17% d. Th.)

Fp.: 199°C;

MS (ESI): 485 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ = 2.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.85 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.08 (d, 2H).

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin



[0178] Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 40A (36 mg, 0,10 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (37 mg, 0,20 mmol).

Ausbeute: 20 mg (42% d. Th.)

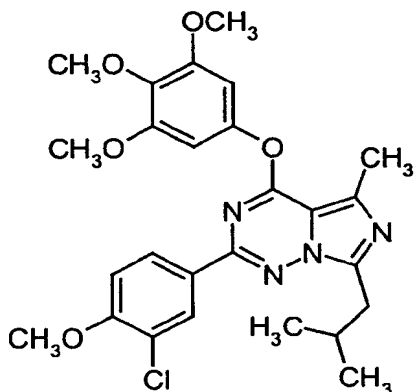
Fp.: 213°C;

MS (ESI): 471 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.62 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.96–8.00 (m, 1H), 8.06 (d, 1H).

Beispiel 30

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-isobutyl-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0179] Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 45A (52 mg, 0,13 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (48 mg, 0,26 mmol).

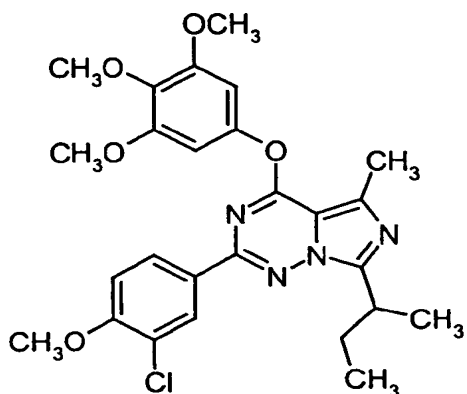
Ausbeute: 24 mg (36% d. Th.)

Fp.: 160°C;

MS (ESI): 513 [M+H]⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.97 (d, 6H), 2.17–2.35 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.90–8.06 (m, 2H).

7-sec-Butyl-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0180] Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 46A (105 mg, 0,26 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (97 mg, 0,26 mmol).

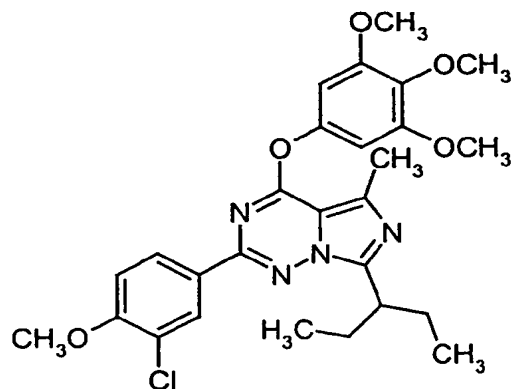
Ausbeute: 15 mg (11% d. Th.)

Fp.: 156°C;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.83 (t, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.67–2.01 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.40–3.56 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.92–8.05 (m, 2H).

Beispiel 32

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



[0181] Darstellung analog Beispiel 22 aus Beispiel 47A (136 mg, 0,33 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyphenol (122 mg, 0,66 mmol).

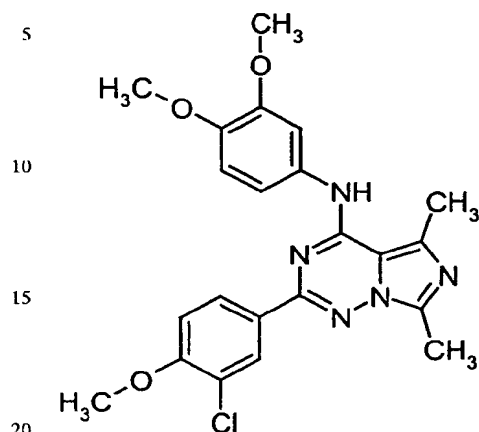
Ausbeute: 43 mg (24% d. Th.)

Fp.: 166°C;

MS (ESI): 527 [M+H]⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.77 (t, 6H), 1.71–1.94 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.27–3.47 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.88 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.92–8.05 (m, 2H).

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0182] Eine Lösung von 40 mg (0,11 mmol) von Beispiel 33A und 100 mg (0,65 mmol) 3,4-Dimethoxyanilin in 2 ml Dioxan wird 20 Stunden bei 100°C gerührt. Es wird eingengt, in Essigsäureethylester gelöst, 2 mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Es wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Essigsäureethylester bis 2 : 1 gereinigt. Man erhält Kristalle, die mit einer Mischung aus Diethylether/Heptan abgesaugt werden.

Ausbeute: 29,5 mg (59,65% d. Th.).

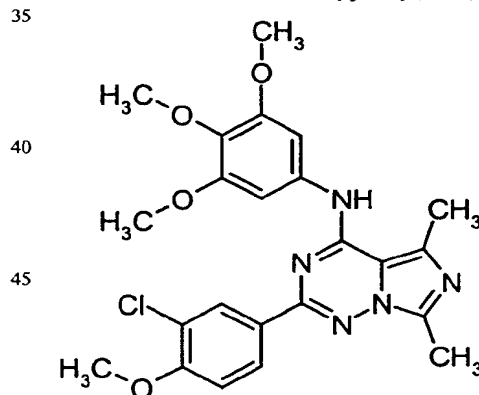
Fp.: 220–222°C;

MS (ESI): 440 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.57 (s, 3H) 2.68 (s, 3H) 3.81 (d, 6H), 3.91 (s, 3H) 7.02 (d, 1H) 7.18–7.29 (m, 2H) 7.57 (d, 1H) 8.08–8.20 (m, 2H) 8.83 (s, 1H).

Beispiel 34

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



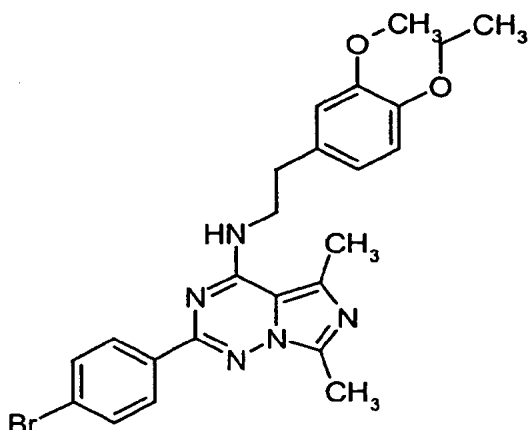
[0183] Ein Gemisch von 30 mg (0,08 mmol) der Verbindung von Beispiel 33A mit 100 mg (0,55 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin wird in der Schmelze 16 Stunden bei 120°C Badtemperatur gerührt. Es wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Essigsäureethylester bis 2 : 1 erhält man nach dem Absaugen mit Ether/Heptan 28,6 mg (43,31% d. Th.) nahezu farblose Kristalle.

Fp.: 194–195°C;

MS (ESI): 470 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.59 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) 3.86 (s, 6H) 3.92 (s, 3H), 7.26 (d, 3H), 8.12–8.22 (m, 2H) 8.72 (s, 1H).

2-(4-Bromphenyl)-N-[2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethyl]-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0184] Eine Lösung von 30 mg (0,14 mmol) Beispiel 50A und 50 mg (0,26 mmol) 4-Ethoxy-3-methoxyphenethylamin in 3 ml Dioxan wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingengt, in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der kristalline Eindampfrückstand wird mit Diethylether/Heptan abgesaugt. Man erhält 45,9 mg farblose Kristalle.

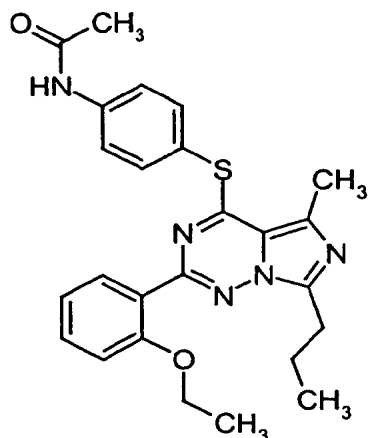
Fp.: 188–190°C;

MS (ESI): 496 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 (t, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.93 (b, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (b, 2H), 3.94 (quart., 2H), 6.72–6.89 (m, 3H), 7.57–7.72 (m, 3H), 8.21 (d, 2H).

Beispiel 36

N-(4-{[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4] triazin-4-yl]-sulfanyl}phenyl)acetamid



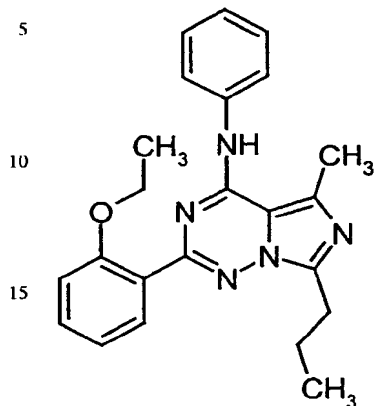
[0185] In eine Suspension von 26 mg (0,66 mmol) 40% Natriumhydrid in 5 ml THF werden unter Argon 123 mg (0,66 mmol) 4-Acetamidothiophenol in 5 ml THF getropft. Nach 5 Minuten wird in diese Suspension eine Lösung von 200 mg (0,55 mmol) Beispiel 39A in 5 ml THF getropft. Die gelbe Suspension wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Eiswasser versetzt und 2 mal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Eindampfrückstand wird mit Diethylether/Heptan kristallisiert. Man erhält 243,2 mg Kristalle.

Fp.: 226–228°C;

MS (ESI): 462 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.82–1.96 (sex., 2H), 2.14 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 4.03 (quart., 2H), 6.88 (quart., 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (m, 5H).

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-N-phenyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0186] Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

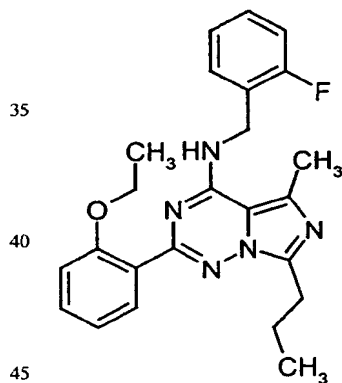
MS (ESI): 388 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = *1.03 (m, 6H), **1.41 (t, 3H), 1.78–1.97 (m, 2H), *2.68 (s, 3H), **2.79 (s, 3H), 2.92–3.09 (quart., 2H), *3.88 (quart., 2H), **4.16 (quart., 2H), 6.85–7.13 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 9.67 (s, 1H).

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 1 : 1.

Beispiel 38

N-[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(2-fluorbenzyl)amin

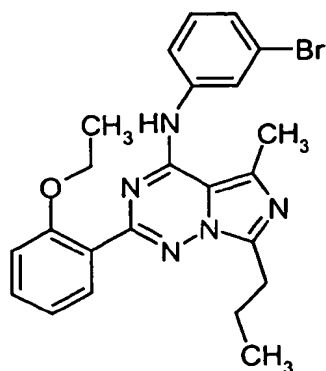


[0187] Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit 40 min.

MS (ESI): 420 [M+H]⁺;

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.77–1.96 (sex., 2H), 2.52 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 4.06–4.18 (quart., 2H), 4.93 (d, 2H), 5.74 (t, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.29–7.50 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H).

N-(3-Bromphenyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

**[0188]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit 2 Tage.

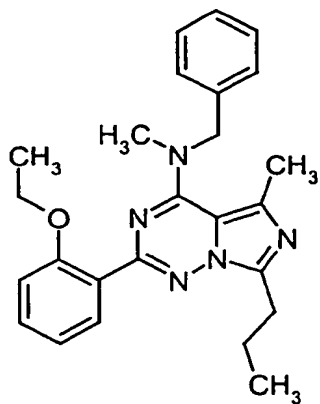
Fp.: 96°C;

MS (DCI): 466 [M+H]⁺;¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = *0.95 (m, 6H), **1.41 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), *2.62 (s, 3H), **2.79 (s, 3H), 2.93–3.09 (m, 2H), *3.93 (quart., 2H), **4.18 (quart., 2H), 6.87–7.12 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.60–7.79 (m, 1H), 8.13–8.30 (m, 1H), 9.68 (s, 1H),

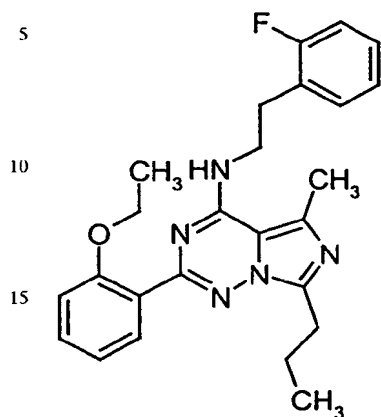
Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 2.2 : 1

Beispiel 40

N-Benzyl-2-(2-ethoxyphenyl)-N,5-dimethyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

**[0189]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.MS (ESI): 416 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.80–1.98 (sex., 2H), 2.58 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 4.07–4.18 (quart., 2H), 4.96 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.29–7.42 (m, 6H), 7.79 (dd, 1H).

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin

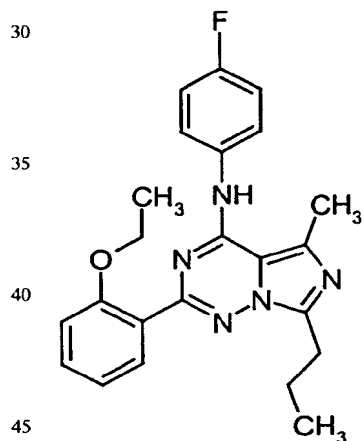


[0190] Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 434 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.78–1.96 (sex., 2H), 2.51 (s, 3H), 2.96–3.13 (m, 4H), 3.89–3.98 (quart., 2H), 4.07–4.17 (quart., 2H), 5.42 (t, 1H), 6.98–7.12 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H).

Beispiel 42

N-[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3-fluorophenyl)amin

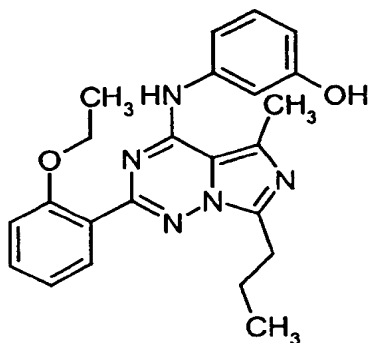


[0191] Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 406 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = *1.05 (m, 6H), **1.42 (t, 3H), 1.78–1.96 (m, 2H), *2.65 (s, 3H), **2.78 (s, 3H), 2.94–3.09 (m, 2H), *3.93 (quart., 2H), **4.18 (quart., 2H), 6.71–6.96 (m, 3H), 7.00–7.18 (m, 2H), 7.31–7.78 (m, 2H), 8.07–8.17 (m, 1H), 9.67 (s, 1H).

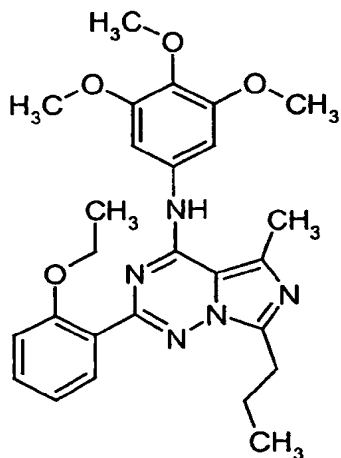
Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 1.5 : 1.

3- {[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-amino}phenol

**[0192]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.MS (ESI): 404 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.68–1.86 (sex., 2H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 4.03–4.13 (quart., 2H), 6.56 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

Beispiel 44

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin

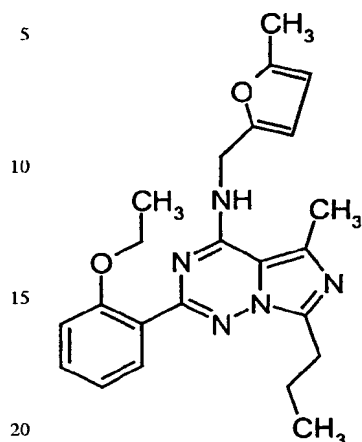
**[0193]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 112–114°C;

MS (ESI): 478 [M+H]⁺;¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (m, 6H), **1.48 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), *2.67 (s, 3H), **2.80 (s, 3H), *2.95 (t, 2H), **3.07 (t, 2H), 3.83 (d, 9H), *3.94 (quart., 2H), **4.11 (quart., 2H), 6.28 (s, 1H), 6.90–7.18 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), *7.86 (m, 1H), **8.20 (m, 1H), 9.88 (s, 1H).

Tautomerengemisch A* und B** Verhältnis 2 : 1.

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



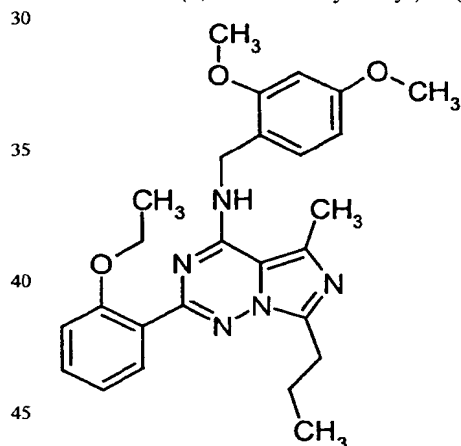
[0194] Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

MS (ESI): 406 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.81–1.93 (sex., 2H), 2.29 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 4.12 (quart., 2H), 4.80 (d, 2H), 5.58 (t, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H).

Beispiel 46

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



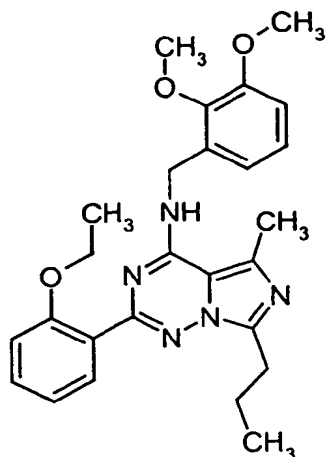
[0195] Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 98–99°C;

MS (ESI): 462 [M+H]⁺;

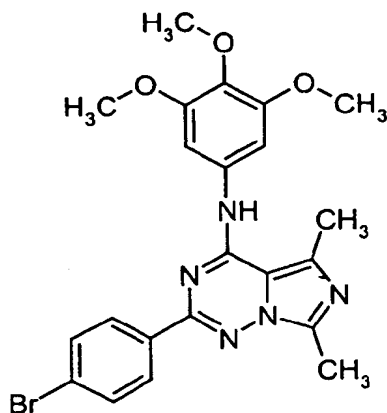
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.75–1.93 (sex., 2H), 2.60 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.13 (quart., 2H), 4.79 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.40–6.51 (m, 2H), 6.97–7.08 (m, 2H), 7.23–7.42 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H).

N-(2,3-Dimethoxybenzyl)-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin

**[0196]** Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden AusgangsverbindungenMS (ESI): 462 [M+H]⁺;¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.81–1.91 (sex., 2H), 2.52 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (quart., 2H), 4.88 (d, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.96–7.05 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H).

Beispiel 48

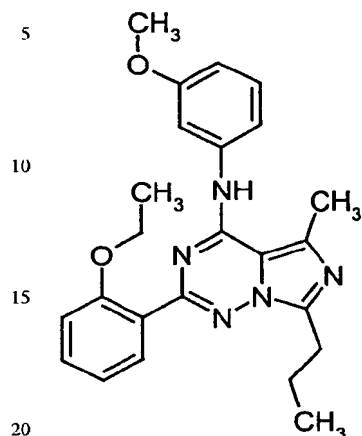
N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin

**[0197]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen, Reaktionszeit 3 Tage bei 100°C.

Fp.: 219–220°C;

MS (ESI): 484 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 7.25 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.81 (s, 1H).

N-[2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3-methoxyphenyl)amin

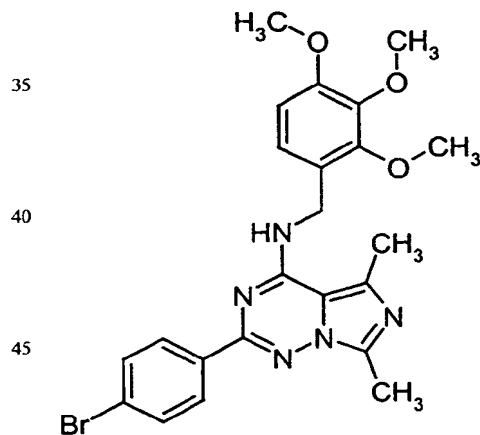
**[0198]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.MS (ESI): 418 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = *1.02 (m, 6H), **1.41 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), *2.68 (s, 3H), **2.79 (s, 3H), *2.95 (t, 2H), **3.07 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), *3.93 (quart., 2H), **4.14 (quart., 2H), 6.58–6.71 (m, 2H), 6.88–7.12 (m, 3H), 7.20–7.42 (m, 2H), 7.78–8.18 (m, 1H), 9.71 (s, 1H).

Tautomercngemisch A* und B** Verhältnis 1.5 : 1.

Beispiel 50

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)amin

**[0199]** Synthese analog Beispiel 33 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

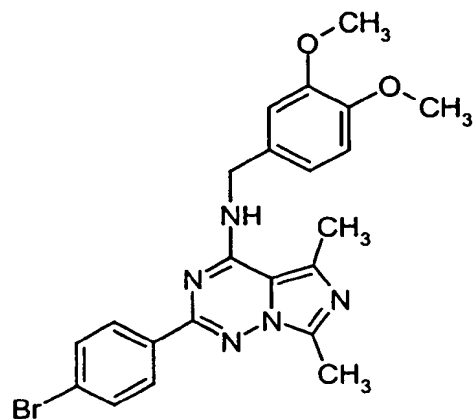
Fp.: 182–184°C;

MS (ESI): 498 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.53 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.84 (d, 9H), 4.88 (d, 2H), 5.70 (t, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.25 (d, 2H).

Beispiel 51

2-(4-Bromphenyl)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4] triazin-4-amin



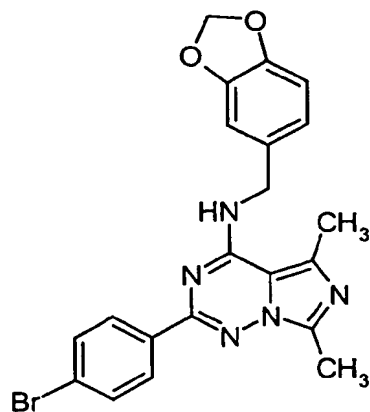
[0200] Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 119–122°C;

MS (ESI): 468 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 4.77 (d, 2H), 6.88–7.01 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.10–8.23 (m, 3H).

Beispiel 52

N-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-2-(4-bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin

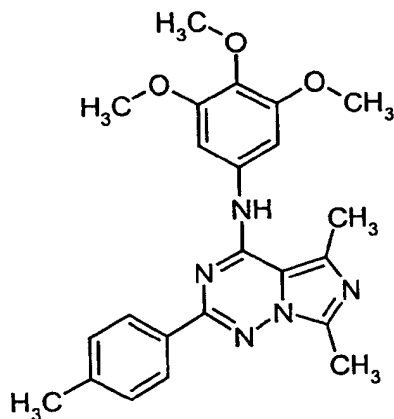


[0201] Darstellung analog Beispiel 35 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen.

Fp.: 188–190°C;

MS (ESI): 457 [M+H]⁺;¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.76 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.83–6.96 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.68 (d, 2H) 8.08–8.21 (m, 3H).

N-[5,7-Dimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amin



[0202] Darstellung analog Beispiel 34 aus den entsprechenden Ausgangssubstanzen.

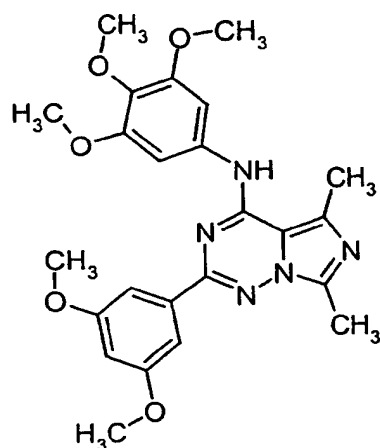
Fp.: 212–214°C;

MS (ESI): 420 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.69 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.85 (s, 6H), 7.28 (d, 4H), 8.13 (d, 2H), 8.69 (s, 1H).

Beispiel 54

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



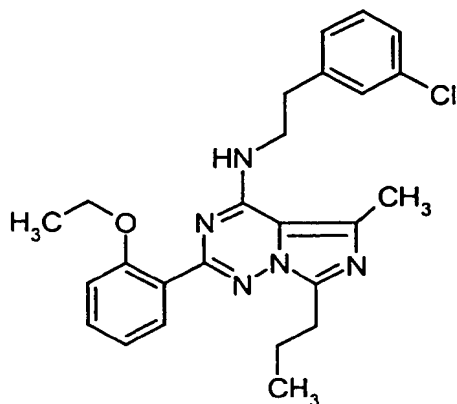
[0203] Darstellung analog Beispiel 34 aus den entsprechenden Ausgangssubstanzen, Reaktionszeit 24 h.

Fp.: 176–179°C;

MS (ESI): 466 [M+H]⁺;

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.61 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) 3.78 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 6.65 (t, 1H), 7.22 (s, 2H) 7.39 (d, 2H) 8.79 (s, 1H).

N-[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]-2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0204] In einem parallelsynthetischen Lauf werden 18,7 mg (0,12 mmol) 2-(3-Chlorphenyl)ethylamin in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit 1,2-Dichlorethan-Lösungen von Beispiel 39A und Triethylamin versetzt. Die zugefügte Menge beträgt 29,1 mg (0,08 mmol; Lösung: 0,08 mol/l) Beispiel 39A und 8,10 mg (0,08 mmol; Lösung: 0,08 mol/l) Triethylamin.

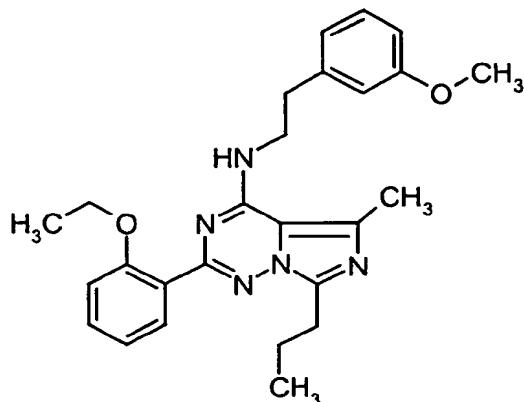
[0205] Der Ansatz wird 16 h bei RT gerührt, dann werden 100 mg Scavenger N-Methylisatosäure-Anhydrid Polystyrol zugegeben und weitere 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf eine Kieselgelkartusche (500 mg Kieselgel, Füllvolumen 3 ml) gegeben und das Produkt mit Dichlormethan/Methanol 100/1 eluiert. Die Substanz wird in einer Vakuumzentrifuge vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 13,4 mg (37% d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,63 min., m/z = 449 [M]⁺.

Beispiel 56

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-amin



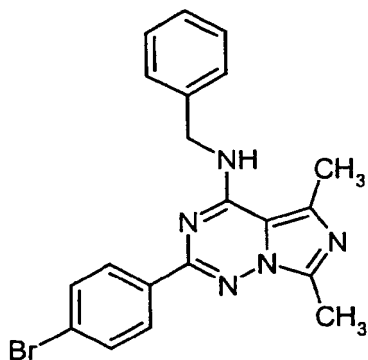
[0206] Analog Beispiel 55 werden 18,3 mg (0,12 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)ethylamin mit 29,4 mg (0,08 mmol) Beispiel 39A und 8,20 mg (0,08 mmol) Triethylamin umgesetzt.

Ausbeute: 3,00 mg (5% d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,39 min., m/z = 445 [M]⁺.

Beispiel 57

N-Benzyl-2-(4-bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0207] In einem parallelsynthetischen Lauf wurden 3,91 mg (0,04 mmol) Benzylamin in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Dimethylformamid-Lösungen von Beispiel 50A und Triethylamin versetzt. Die zugefügte Menge betrug 9,00 mg (0,02 mmol; Lösung: 0,03 mol/l) Beispiel 50A und 2,46 mg (0,02 mmol; Lösung: 0,12 mol/l) Triethylamin.

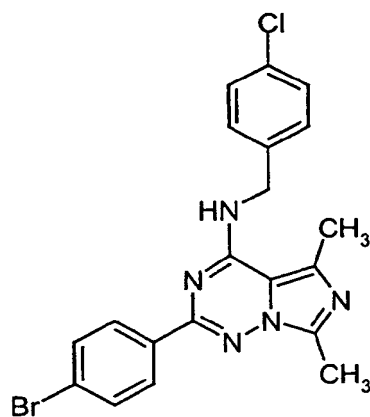
[0208] Der Ansatz wurde 24 h bei RT gerührt, dann weitere 8 h bei 80°C. Das Reaktionsgemisch wurde über eine präparative HPLC-Anlage aufgetrennt.

Ausbeute: 5,00 mg (34% d. Th.)

MS (DCI/NH₃): m/z = 408 [M]⁺.

Beispiel 58

2-(4-Bromphenyl)-N-(4-chlorbenzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin

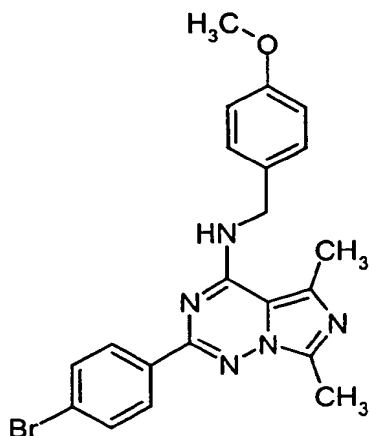


[0209] Analog Beispiel 57 werden 5,24 mg (0,04 mmol) 4-Chlorbenzylamin mit 9,26 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,53 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

Ausbeute: 3,10 mg (28% d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,93 min., m/z = 441 [M]⁺.

N-[2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-N-(4-methoxybenzyl)amin



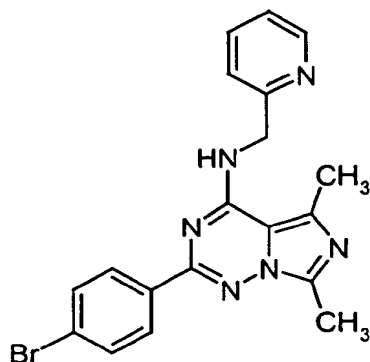
[0210] Analog Beispiel 57 werden 7,13 mg (0,05 mmol) 4-Methoxybenzylamin mit 9,63 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,63 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

Ausbeute: 11,5 mg (quant.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,55 min., m/z = 437 [M]⁺.

Beispiel 60

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-N-(2-pyridinylmethyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



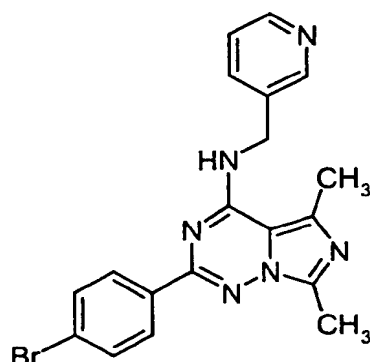
[0211] Analog Beispiel 57 werden 5,30 mg (0,05 mmol) 2-Pyridinylmethanamin mit 9,26 mg (0,03 mmol) Beispiel 50A und 2,53 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

Ausbeute: 5,90 mg (57,7% d. Th., Reinheit: 100%)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,81 min., m/z = 408 [M]⁺.

Beispiel 61

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-N-(3-pyridinylmethyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0212] Analog Beispiel 57 werden 5,41 mg (0,05 mmol) 3-Pyridinylmethylamin mit 9,26 mg (0,03 mmol) Beispiel

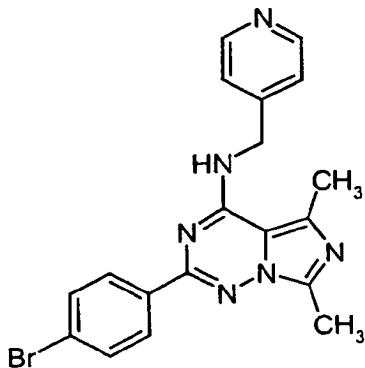
50A und 2,53 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

Ausbeute: 16,3 mg (quant.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,40 min., m/z = 408 [M]⁺.

Beispiel 62

2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-N-(4-pyridinylmethyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



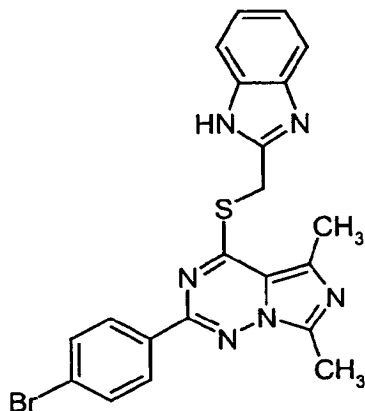
[0213] Analog Beispiel 57 werden 5,73 mg (0,05 mmol) 4-Pyridinylmethylamin mit 10,0 mg (0,03 mmol) Beispiel 59A und 2,73 mg (0,03 mmol) Triethylamin umgesetzt.

Ausbeute: 3,7 mg (34% d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,32 min., m/z = 408 [M]⁺.

Beispiel 63

4-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)sulfanyl]-2-(4-bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin

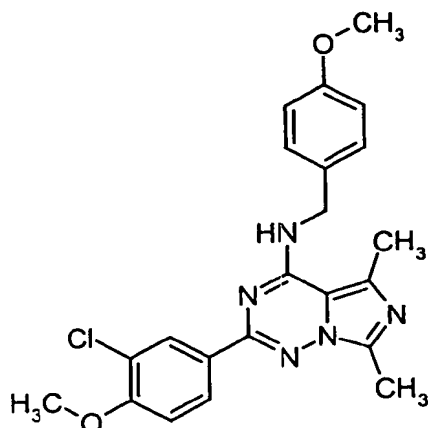


[0214] In einem parallelsynthetischen Lauf werden 5,75 mg (0,04 mmol) 1H-Benzimidazol-2-ylmethylthiol in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Dimethylformamid-Lösungen von 8,51 mg (0,02 mmol; Lösung: 0,03 mol/l) Beispiel 50A und 2,63 mg (0,03 mmol; Lösung: 0,12 mol/l) Triethylamin versetzt. Anschließend wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über eine 500 mg Kieselgelkartusche aufgereinigt und mit Essigsäureethylester nachgespült; anschließend in einer Vakuumzentrifuge eingeeengt.

Ausbeute: 6,4 mg (57% d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 2,99 min., m/z = 464 [M]⁺.

2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



[0215] In einem parallelsynthetischen Lauf werden 6,86 mg (0,05 mmol) 4-Methoxybenzylamin in einem Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Dimethylformamid-Lösungen von 8,89 mg (0,03 mmol; Lösung: 0,05 mol/l) Beispiel 33A und 2,53 mg (0,03 mmol; Lösung: 0,13 mol/l) Triethylamin versetzt.

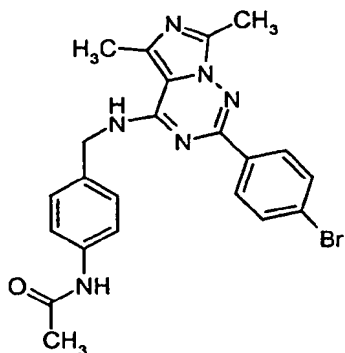
[0216] Der Ansatz wird 24 h bei RT gerührt, dann weitere 4 h bei 60°C. Das Reaktionsgemisch wird über eine präparative HPLC-Anlage aufgetrennt.

Ausbeute: 1,2 mg (11% d. Th.)

LC-MS (ESI⁺): Retentionszeit = 3,57 min., m/z = 423 [M]⁺.

Beispiel 65

N-[4-((2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)amino)methyl]phenyl]acetamid



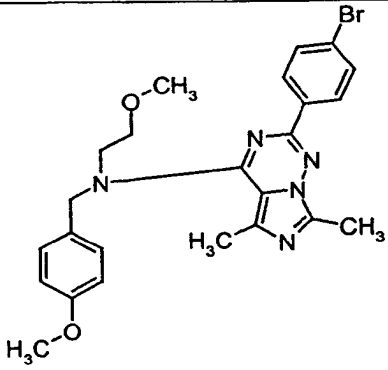
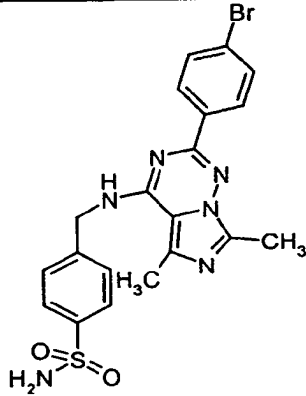
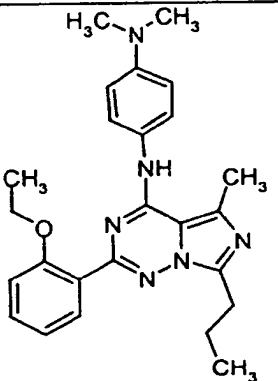
[0217] 2-(4-Bromphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin (3,7 mg, 10 µmol) wird in Dioxan (100 µl) mit 4-Acetylamino benzylamin (3,3 mg, 20 µmol) sowie Triethylamin (4 µl) versetzt. Man erhitzt 12 h unter schütteln auf 80°C, filtriert und wäscht mit DMSO (2 × 100 µl). Die vereinigten Filtrate werden durch präparative LC-MS chromatographisch gereinigt.

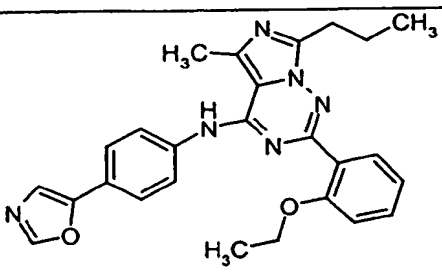
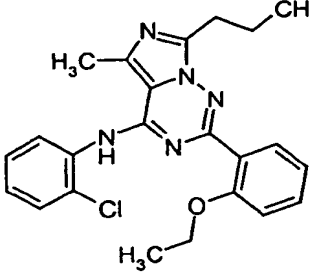
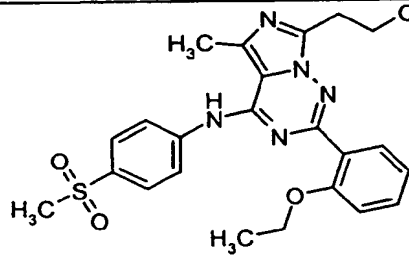
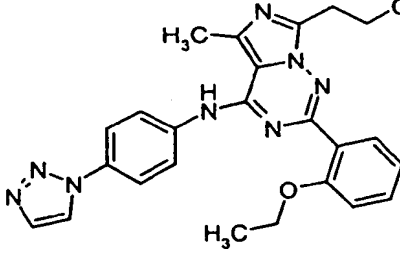
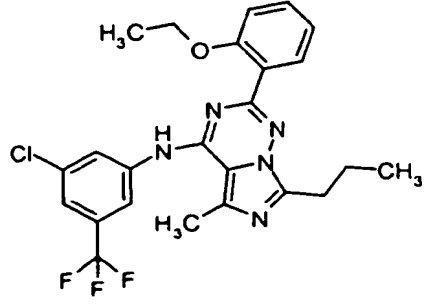
LC-MS (LCMS8 min-centr) = 488 [M+H]⁺

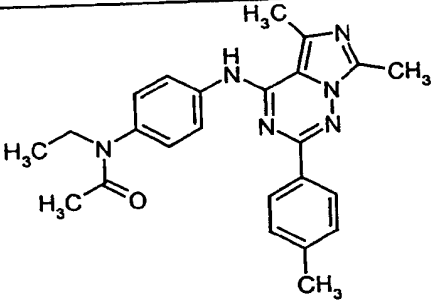
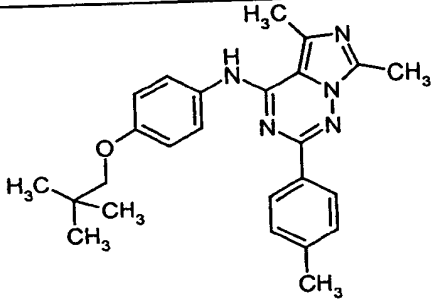
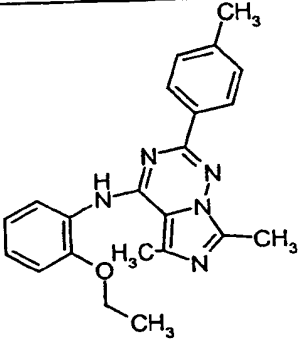
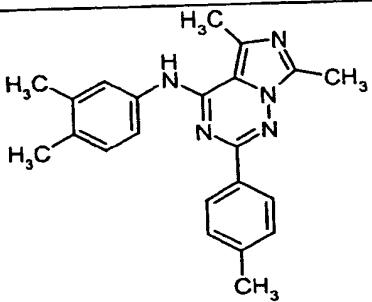
R_f = 4,11 min.

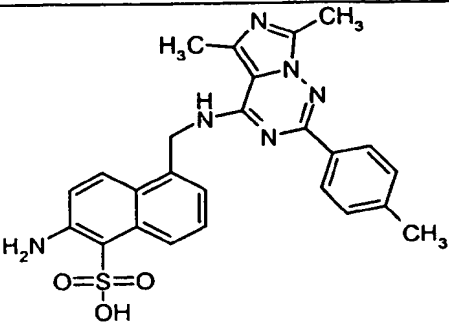
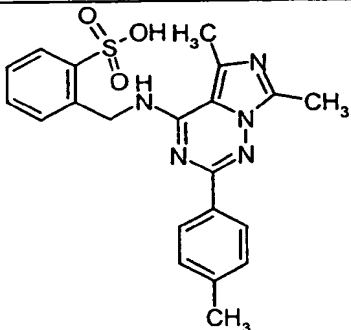
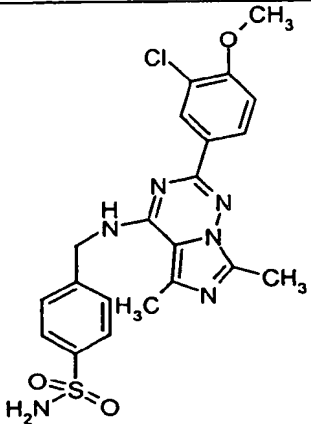
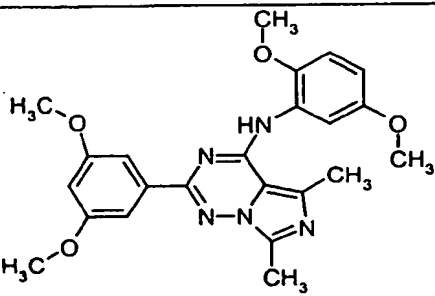
[0218] Die weiteren in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele werden aus den entsprechenden Edukten in analoger Weise dargestellt und charakterisiert.

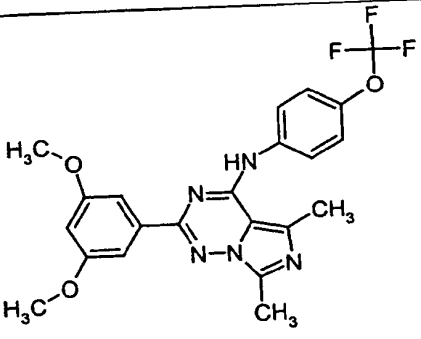
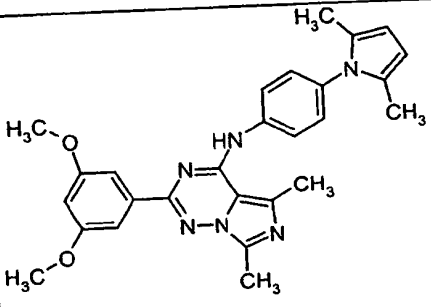
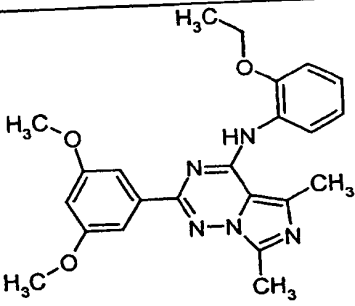
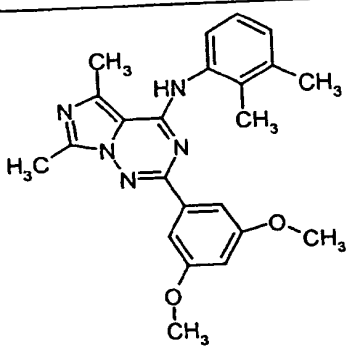
Tabelle 1

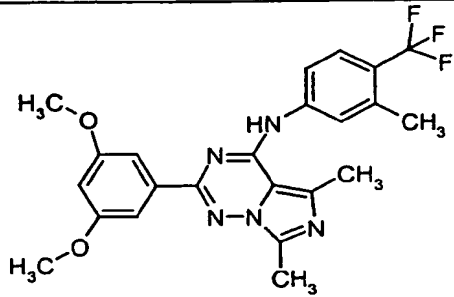
Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
66		5,18	497
67		4,01	488
68		3,98	431

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
69		4,48	455
70			422
71		4,29	466
72		4,27	455
73		5,75	490

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
74		4,3	415
75		5,6	416
76		5,59	374
77		5,02	358

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
78		3,88	489
79		4,07	424
80		3,81	474
81		5,35	436

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
82		5,18	460
83		5,34	469
84		5,47	420
85		4,6	404

Beispiel-Nr.	Struktur	R _t (min)	MS (m/z) [M+H] ⁺
86		5,52	458

Methode: ESI⁺

Methode: MHZ 2T

Version-Nr.: 3

Gerätetyp Micromass TOF-MUX-Interface 4fach-Parallel-

MS: Einspritzung

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp Waters600

HPLC:

UV-Detektor : 210nm

Ofentemp.: 24°C

Säule: Symmetry C 18

50 mm x 2,1 mm 3,5 µm

Lieferfirma: Waters

Gradient: Zeit (min) A (Vol%) B (Vol%) Fluss (ml/min)

0,00 10 90 0,75

0,50 10 90 0,75

4,00 90 10 0,50

5,50 90 10 0,75

5,60 10 90 1,25

6,50 10 90 0,75

A: CH₃CN + 0,1 % AmeisensäureB: H₂O + 0,1 % Ameisensäure

Methode:

LCMS8min_centr

Gerätetyp MS:

TOF MS (LCT micromass)

Ionisierung: ESI positiv

Gerätetyp HPLC:

Waters Alliance 2690 HPLC Pumpe

UF-Detektor: 210 nm

Ofentemperatur: 40°C

Säule:

YMC ODS-AQ

50 mm x 2,0 mm, 3 mm

Gradient:

Zeit (min)	A (Vol%)	B (Vol%)	Fluss (ml/min)
0,00	100	0	0,80
0,30	100	0	0,80
4,20	30	70	0,80
4,80	10	90	0,80
6,30	10	90	0,80
6,31	100	0	0,80
8,30	100	0	0,80

A:

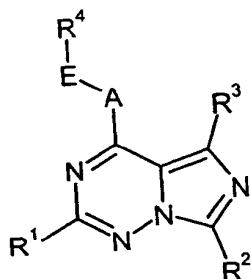
H₂O (+0,1 % HCO₂H)

B:

CH₃CN (+0,1 % HCO₂H)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

in welcher
 R¹ für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy sowie gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist, steht,
 worin
 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,
 oder
 NR⁵R⁶ über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Oxo, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Acyl substituiertes, 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeutet,
 R² für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,
 R³ für Methyl oder Ethyl steht,
 A für O, S oder NR⁷ steht,
 worin
 Wasserstoff oder gegebenenfalls durch (C₁-C₃)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,
 E für eine Bindung oder für (C₁-C₃)-Alkandiyl steht,

R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, -SO₃H, Aminosulfonyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, 1,3-Dioxapropyl, (C₁-C₆)-Alkylthio, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl und (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, NR⁸R⁹ und gegebenenfalls mit Methyl substituiertes, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl oder Phenyl substituiert sind, worin R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R¹ für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy oder einen Rest der Formel -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist, steht, wobei

NR⁵R⁶ über ein Stickstoffatom gebundenes, 5- bis 7-gliedriges Heterocycl ist,

R² für (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

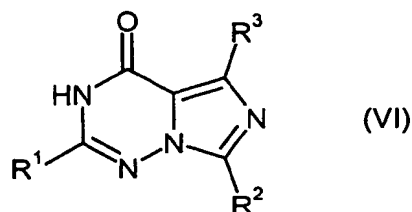
R³ für Methyl oder Ethyl steht,

A für O oder NH steht,

E für eine Bindung steht,

R⁴ für Phenyl, das gegebenenfalls gleich oder verschieden durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiert ist, steht, und deren Salze, Hydrate und/oder Solvate.

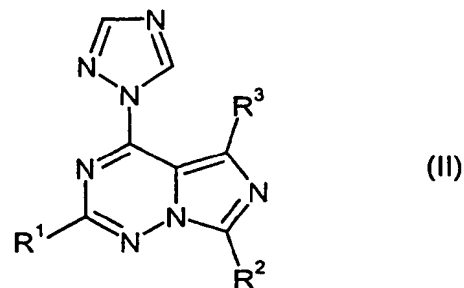
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

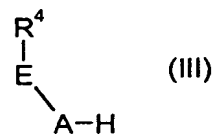
[A] zunächst mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt, und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),



in welcher

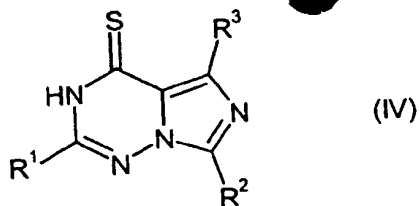
R⁴, A und E die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsreagenzien, und gegebenenfalls in Gegenwart von Kronenether, umsetzt,

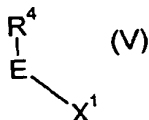
oder

wenn A für S steht,

[B] zunächst mit Phosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagenz gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



10 in welcher
 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 umgesetzt,
 und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



20 in welcher
 R^4 und E die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und
 X^1 für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Mesylat, Tosylat oder Halogen, besonders bevorzugt Brom oder Jod, steht,
 in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt.

25 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
 Krankheiten.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2
 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger
 oder Exzipienten.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arz-
 neimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinsonsche Krankheit ist.